

Aus der
Klinik für Innere Medizin IV- Nieren und Hochdruckkrankheiten
Universitätsklinikum des Saarlandes
Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Professor Dr. med. Danilo Fliser

Cholesterinsynthese, Cholesterinresorption und Mortalität bei Hämodialysepatienten

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2018

Vorgelegt von
Elena Nicole Brengel, geborene Welzel
geboren am 06.04.1984 in Saarbrücken-Dudweiler

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
TABELLENVERZEICHNIS	4
1 ZUSAMMENFASSUNG	5
1.1 Deutsche Zusammenfassung	5
1.1.1 Hintergrund der Studie.....	5
1.1.2 Methoden und Ergebnisse.....	5
1.1.3 Schlussfolgerungen	6
1.2 Summary.....	7
1.2.1 Background of the study	7
1.2.2 Methods and Results	7
1.2.3 Conclusions.....	8
2 EINLEITUNG	9
2.1 Definition der chronischen Nierenerkrankung (CKD)	9
2.2 Patienten mit CKD als Hochrisikopatienten für kardiovaskuläre Erkrankungen.....	10
2.3 Klassische kardiovaskuläre Therapieansätze bei chronischer Nierenerkrankung.....	10
2.4 Therapieoptionen der Hypercholesterinämie.....	11
2.5 Definition der nicht klassischen Risikofaktoren.....	12
2.6 Alterierter Lipidstoffwechsels bei CKD-Patienten.....	13
2.7 Cholesterinhomöostase.....	14
3 MATERIAL UND METHODEN	16
3.1 Material.....	16
3.2. Methoden.....	16
3.2.1 Studienpopulation und Studiendesign.....	16
3.2.2 Studienablauf	17
3.3 Biochemische Analyse	18
3.3.1 Probenaufbereitung	18
3.3.2 Messung der Cholesterinkonzentration.....	19
3.3.3 Messung der Cholesterinvorstufen und Cholesterinmetabolite	19

Inhaltsverzeichnis

3.4 Statistische Analyse	20
4 ERGEBNISSE	22
4.1 Patientencharakteristika.....	22
4.2 Cholestanol- und Lathosterolkonzentrationen.....	23
4.3 Zusammenhang zwischen Cholestanol- und Lathosterolkonzentrationen und anderen Patientencharakteristika.....	25
4.4 Klinische Nachbeobachtung	25
4.5 Zusammenhang der Mortalität mit den Lathosterol- und Cholestanolkonzentrationen ..	25
5 DISKUSSION	30
5.1 Cholesterinhomöostase und Hämodialysepatienten	30
5.2 Leitlinien zur Cholesterinsenkung, neue Therapieprinzipien und Cholesterinhomöostase im Kontext	31
5.3 Cholesterinsenkung bei Hämodialysepatienten.....	34
5.4 Einschränkung und Stärken der Studie.....	37
5.5 Potentielle klinische Bedeutung der Befunde.....	38
6 LITERATURVERZEICHNIS	39
7 DANKSAGUNG	50
8 PUBLIKATIONEN.....	51
9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	52
10 ANHANG	56
10.1 Material.....	56
10.1.1 Reagenzien.....	56
10.1.2 Geräte	56
10.2 Fragebogen	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die endogenen und exogenen Wege des Cholesterinmetabolismus (aus J. Sheperd, Eur Heart Supplements 2001; 3 (Suppl E): E2-E5)	14
Abbildung 2: Die Marker der Cholesterinresorption und -synthese bei Hämodialysepatienten und bei Kontrollen mit intakter Nierenfunktion.....	24
Abbildung 3: Cholesterinmetabolismus und Gesamtüberleben (univariate Analyse)	26
Abbildung 4: Cholesterinmetabolismus und Gesamtüberleben nach Korrektur für Alter, Serumalbumin und mittleren Blutdruck	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der HD-Patienten bezüglich ihrer Cholestanolkonzentrationen	22
---	----

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

1.1.1 Hintergrund der Studie

Hämodialysepatienten leiden unter einer sehr hohen kardiovaskulären Mortalitätsrate, welche nur teilweise durch die traditionellen Risikofaktoren erklärt werden kann. Es treten mit dem Verlust der Nierenfunktion Veränderungen des Lipidmetabolismus auf, wobei die LDL-Cholesterinwerte erstaunlich niedrig sind. In Untersuchungen zur Cholesterinsenkung bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) zeigten sich bei unterschiedlichen Therapieregimen diskrepante Ergebnisse. Die Cholesterinhomöostase wird sowohl durch endogene Synthese als auch durch intestinale Resorption erreicht, welche jeweils durch unterschiedliche Therapien beeinflusst werden können. Durch eine Statin-Monotherapie kann zwar auch bei Dialysepatienten das LDL-Cholesterin gesenkt werden, ein Überlebensbenefit wurde damit jedoch nicht erreicht. Unter Kombination eines Statins mit dem intestinalen Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib konnte eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse bei diesen Patienten erreicht werden. Patienten mit einer hohen Cholesterinresorption und einer niedrigen Cholesterinsynthese profitieren weniger von einer Statin-Monotherapie. Besteht also bei Patienten mit CKD eine Änderung der Cholesterinhomöostase, die das zur Allgemeinbevölkerung differierende Ergebnis erklärt? Die Bestimmung der Marker des Cholesterinmetabolismus wurde bereits zur Steuerung der lipidsenkenden Therapie empfohlen. Wir untersuchten in unserer Studie die Surrogatmarker der Cholesterinsynthese und Cholesterinresorption bei Hämodialysepatienten.

1.1.2 Methoden und Ergebnisse

Wir bestimmten durch eine Gaschromatographie bei 113 Hämodialysepatienten Lathosterol als Surrogatmarker der Cholesterinsynthese und Cholestanol als Surrogatmarker der Cholesterinresorption und verglichen diese Ergebnisse mit einer gesunden Kohorte von 229 Personen. Das Gesamtüberleben der Dialysepatienten wurde während einer Nachbetrachtung über 3,4 Jahre erfasst.

Bei den Dialysepatienten zeigten sich auffallend höhere Cholestanolkonzentrationen und niedrigere Lathosterolkonzentrationen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ($P < 0,001$ jeweils).

Zusammenfassung

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Cholestanolkonzentration ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität war. Während des Follow-up starben 58 Patienten. Für höhere Cholestanolkonzentrationen, entsprechend einer höheren Cholesterinresorption, konnte bei den Hämodialysepatienten in einer multivarianten Cox-Regressionsanalyse nach Korrektur potentieller Einflussfaktoren ein schlechteres Outcome gezeigt werden (Hazard Ratio für Cholestanol über dem Median, 2,24 [95 % Konfidenzintervall (KI), 1,29-3,89]; P= 0,004). Für niedrigere Lathosterolkonzentrationen, entsprechend einer niedrigen Cholesterinsynthese, konnte dies nicht gezeigt werden (Hazard Ratio für Lathosterol unter dem Median 1,43 [95 % KI, 0,81-2,50]; P= 0,22).

1.1.3 Schlussfolgerungen

Unsere Untersuchungen der Marker der Cholesterinhomöostase charakterisieren Hämodialysepatienten als „Cholesterinresorbierer“. In longitudinalen Analysen waren außerdem höhere Cholestanolkonzentrationen mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert.

Unsere Daten komplementieren die Ergebnisse von Studien zur Cholesterinsenkung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und helfen diese diskrepanten Studienergebnisse genauer einzuordnen.

1.2 Summary

1.2.1 Background of the study

Patients on hemodialysis suffer from a very high cardiovascular mortality rate, which is only partly explained by traditional risk factors. Along with the loss of renal function, derangements in lipid metabolism occur. Surprisingly the LDL-cholesterol levels of dialysis patients are rather low. Trials on cholesterol lowering therapy in subjects with chronic kidney disease (CKD) revealed discrepant results with different therapeutic regimes. Cholesterol homeostasis is determined by endogenous synthesis and intestinal absorption, which both can be influenced by different therapy strategies. Statin monotherapy led to an LDL cholesterol reduction in patients with CKD, but failed to show a survival benefit. In contrast, the combination of statin treatment and inhibition of intestinal absorption via ezetimibe showed a modest reduction of cardiovascular events within these patients. The question arises whether there is a change of cholesterol homeostasis in patients suffering from CKD, which explains the different results to the general population. Individuals with high cholesterol absorption and a low cholesterol synthesis are less likely to benefit from a statin monotherapy. It has been suggested to measure the markers of cholesterol metabolism in order to guide cholesterol-lowering therapy and we assessed in our study the surrogate markers of cholesterol synthesis and cholesterol absorption in hemodialysis patients.

1.2.2 Methods and Results

We ascertained lathosterol as a surrogate marker of cholesterol synthesis and cholestanol as a surrogate marker of cholesterol absorption. This was performed with 113 hemodialysis patients via gas chromatography and we compared the results with a cohort of 229 healthy persons. We recorded the overall survival in hemodialysis patients over a 3.4-year follow-up.

We found out that hemodialysis patients had lower lathosterol levels ($P < 0.001$) and higher cholestanol levels ($P < 0.001$) compared to controls. Furthermore a high level of cholestanol was shown to be an independent predictor of mortality. A total of 58 patients died during follow-up. In a multivariate Cox regression analysis after adjustment for potential confounders, higher cholestanol, which indicates higher cholesterol absorption, prognosticates poor outcome among hemodialysis patients (hazard ratio for cholestanol above median, 2.24 [95% confidence interval (CI), 1.29-3.89]; $P=0.004$). Lower lathosterol, which indicates lower cholesterol synthesis, did not prognosticate a poor outcome (hazard ratio for lathosterol below median, 1.43 [95% CI, 0.81-2.50]; $P=0.22$).

1.2.3 Conclusions

Our analysis, which investigated the markers of cholesterol metabolism, is able to identify hemodialysis patients as cholesterol absorbers. The longitudinal analysis shows that higher cholesterol levels were linked to all-cause mortality. Our study adds to the understanding of the conflicting results of the cholesterol lowering studies on patients with CKD.

2 Einleitung

2.1 Definition der chronischen Nierenerkrankung (CKD)

Eine chronische Nierenerkrankung (CKD) liegt vor bei persistierender Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 60 ml/ min/ 1,73 m² über drei Monate, respektive bei einer GFR > 60 ml/min/1,73 m² und gleichzeitigem Nachweis einer Albuminurie oder glomerulären Hämaturie als Ausdruck einer renalen Schädigung. Erstmalig wurde 2002 die chronische Nierenerkrankung gemäß dieser Kriterien durch die US National Kidney Foundation definiert (Levey et al., K/DOQI Group, 2002). Im Jahr 2012 wurde die Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung durch die „Kidney Disease Improving Global Outcomes“ (KDIGO) Konsensusgruppe revidiert (Levin et al., KDIGO, 2013). Nach der GFR werden nun folgende Stadien unterschieden: G1 entspricht Patienten mit normaler bis hoher Nierenfunktion (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). G2 entspricht einer leichten Nierenfunktionseinschränkung (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²), G3 wird unterteilt in G3a mit leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung (GFR 45-59 ml/min/1,73 m²) und in G3b mit moderater bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung (GFR 30-44 ml/min/1,73 m²). G4 entspricht einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (GFR 15-29 ml/min/1,73 m²) und G5 beschreibt das Nierenversagen (GFR < 15 ml/min/1,73 m²). Auch über den Grad der Albuminurie bzw. über die Albuminausscheidungsrate (AER) können drei unterschiedliche Stadien unterteilt werden. A1 entspricht einer normalen bis leicht erhöhten (AER < 30 mg/24 h), A2 einer moderat erhöhten (AER 30-300 mg/24 h) und A3 einer stark erhöhten Albuminausscheidungsrate (AER >300 mg/24 h). Die Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz sind komplex und beinhalten sowohl häufige Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Bluthochdruck als auch seltenere, sich primär renal manifestierende Erkrankungen wie interstitielle Nephritiden und Glomerulonephritiden (Eckardt et al., 2013). Ungefähr 10 % der erwachsenen Bevölkerung in den Industrienationen sind von einer CKD betroffen. Die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz steigt mit dem Alter, bei Patienten über 60 Jahren erreicht sie 20% und sie erreicht 35% bei über 70-Jährigen (Coresh et al., 2007). Die chronische Nierenerkrankung ist eine medizinische Herausforderung der Gegenwart, da einerseits eine Zunahme der Prävalenz zu verzeichnen ist und andererseits die Behandlungskosten enorm sind (Jha et al., 2013; Eckardt et al., 2013).

2.2 Patienten mit CKD als Hochrisikopatienten für kardiovaskuläre Erkrankungen

Es ist schon lange bekannt, dass Patienten mit CKD kardiovaskuläre Hochrisikopatienten sind. Bereits 1974 beschrieben LINDNER et al. das erhöhte Risiko für Atherosklerose bei Dialysepatienten (Lindner et al., 1974). 1998 beschrieben FOLEY et al., dass eine chronische Nierenerkrankung mit vorzeitiger Arteriosklerose und erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität einhergeht (Foley et al., 1998). Es wurde deutlich, dass die Mehrheit der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung an kardiovaskulären Ereignissen sterben, bevor sie die terminale Niereninsuffizienz erreichen (Collins et al., 2005; Sarnak et al., 2003). Selbst milde Formen der Niereninsuffizienz führen bereits zu erhöhter kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität. Bei Dialysepatienten, deren jährliche Mortalitätsrate bei fast 20 % liegt, ist die kardiovaskuläre Mortalität sogar 10-20fach höher als in der Allgemeinbevölkerung. Gansevoort et al. kamen 2013 in ihrer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass Individuen mit chronischer Niereninsuffizienz als eine der höchsten Risikogruppen für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen werden müssen (Gansevoort et al., 2013). Es scheint also eine enge Interaktion zwischen Herz- und Nierenerkrankungen zu bestehen, welche 2008 von RONCO et al. im pathophysiologischen Konzept des kardiorenenalen Syndroms zusammengefasst wurden. Hierbei werden fünf Typen unterschieden; Typ 4 entspricht einer primär chronischen Nierenerkrankung, die zu einer sekundären kardialen Schädigung führt (Ronco et al., 2008). Gemäß Ronco und Kollegen sind sowohl klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie etwa Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Rauchen als auch nicht-klassische Faktoren wie etwa Alterationen des Calcium-Phosphat Haushaltes, Natrium- und Volumenüberladung und Inflammation von pathophysiologischer Relevanz. Typ 5 entspricht dem sekundären kardiorenenalen Syndrom und beschreibt eine akute oder chronische systemische Störung, wie zum Beispiel eine Sepsis, welche sowohl zu einer kardialen als auch zu einer renalen Dysfunktion führt. Patienten mit chronischer Nierenerkrankung sind somit in den Typen 4 und 5 des kardiorenenalen Syndroms abgebildet.

2.3 Klassische kardiovaskuläre Therapieansätze bei chronischer Nierenerkrankung

Klassische kardiovaskuläre Therapieansätze bestehen in der Behandlung der klassischen oder traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Therapie der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus ist bei CKD-Patienten von besonderer Bedeutung, da dadurch sowohl eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse als auch eine Verlangsamung der Progression der Niereninsuffizienz erreicht werden kann (Reinecke et al., 2006; Klahr et al., 1994). Eine gute Blutzuckerkontrolle und eine optimale Blutdruckeinstellung, bevorzugt durch einen Hemmer

des Renin-Angiotensin-Systems, wird daher empfohlen (Levin et al., KDIGO, 2013). Jüngst konnte durch neue Antidiabetika, die Sodium dependent glucose transporter-2-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren), in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität bei Risikopatienten mit Typ-2-Diabetes durch Empagliflozin gezeigt werden (Zinman et al., 2015), wobei es sich um einen Klasseneffekt der SGLT2-Inhibitoren handelt, wie später erkannt wurde (Haris et al., 2018). Neben der Blutdruck und der Blutzuckerkontrolle stellt die Cholesterinsenkung einen der wichtigsten Therapieansätze zur kardiovaskulären Risikoreduktion der Allgemeinbevölkerung dar. Allerdings war bisher bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Behandlung einer Hyperlipidämie mit einer Statin-Monotherapie zur Risikoreduktion nur moderat erfolgreich. In zwei großen Studien mit Dialysepatienten, der AURORA-Studie (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis, Fellström et al., 2009) und der 4D-Studie (Die Deutsche Diabetes und Dialyse Studie, Wanner et al., 2005) wurde gezeigt, dass eine Statintherapie bei diesen Patienten zwar das Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin) senkt, jedoch keine Auswirkung auf die primären kardiovaskulären Endpunkte hatte. Wurde die Statintherapie jedoch in der SHARP-Studie (the Study of Heart and Renal Protection) um den Resorptionshemmer Ezetimib erweitert, führte dies zu einer moderaten, aber signifikanten Senkung der kardiovaskulären Ereignisse (Baigent et al., 2011). Interessanterweise erbrachten also die verschiedenen Therapieoptionen, der Statin-Monotherapie versus dualer Cholesterinsenkung, diskrepante Studienergebnisse.

2.4 Therapieoptionen der Hypercholesterinämie

Es existieren verschiedene Möglichkeiten eine Hypercholesterinämie zu therapieren. Der wichtigste Punkt ist hier die Therapie mit Statinen. Diese hemmen kompetitiv das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Cholesterinsynthese, die HMG-CoA-Reduktase. Das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin werden gesenkt und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität vermindert (Baigent et al., 2005; The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994). Ebenfalls eingesetzt wird das Azetidion, Ezetimib, welches die Cholesterinresorption über das Niemann-Pick C1-like protein 1 (NPC1L1 Protein) blockiert. Hierbei bindet Ezetimib an den Bürstensaum der Enterozyten und verhindert die Aufnahme von Cholesterin aus dem intestinalen Lumen in die Enterozyten (Davidson M. H., 2003). Eine weitere Therapieoption sind Gallensäurebinder, welche durch Induktion einer Gallensäuremalresorption das LDL-Cholesterin reduzieren können (McNamara et al., 1980). Kontrovers diskutiert werden die nicht verschreibungspflichtigen "funktionellen Lebensmittel" wie zum Beispiel Margari-

Einleitung

ne, welche mit Pflanzensterolen oder Pflanzenstanolen angereichert sind. Diese ersetzen kompetitiv Cholesterin in den Gallesalzmicellen und führen somit zu einer verminderten intestinalen Aufnahme von Cholesterin und zu einer 10-15%igen Abnahme des Gesamtcholesterins (Miettinen et al., 1995). Es gibt jedoch Bedenken, dass Pflanzensterole selbst atherogen sind. Patienten mit der seltenen angeborenen Fettstoffwechselstörung Sitosterolämie, welche zu einer erhöhten Aufnahme von Pflanzensterolen führt, leiden nämlich unter vorzeitiger Atherosklerose (John et al., 2007). Die neuste Therapieoption sind die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitoren (PCSK9-Inhibitoren). Das Enzym PCSK9 steuert die Anzahl der LDL-Rezeptoren der Leber. Durch Hemmung der Synthese dieses Enzyms wird die Degradation von LDL-Rezeptoren gehemmt, welche LDL-Cholesterin aus dem Plasma entfernen. Die LDL-Plasmakonzentration sinkt (Peterson et al., 2008).

2.5 Definition der nicht klassischen Risikofaktoren

Bei CKD Patienten sind im Vergleich zu Nierengesunden höhere Vorkommen der beschriebenen traditionellen Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit (KHK), wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und bei Patienten mit milder bis moderater CKD auch erhöhte Serumcholesterinkonzentrationen bekannt (Muntner et al., 2005). Diese können jedoch das hohe Vorkommen kardiovaskulärer Ereignisse bei CKD Patienten nur teilweise erklären. So ist etwa die Serumcholesterinkonzentration bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz meist normal oder sogar erniedrigt und das hohe kardiovaskuläre Risiko bei dieser Patientengruppe kann daher nicht der klassischen Hypercholesterinämie zugeschrieben werden (Vaziri N. D., 2006). Es müssen also nichtklassische, nierenspezifische kardiovaskuläre Risikofaktoren existieren.

Ein solcher ist die persistierende Mikroinflammation bei Patienten mit CKD (Arıcı et al., 2001), welche die Initiierung und das Voranschreiten der Atherosklerose mit verursacht (Ross, 1999). Weitere Risikomarker, welche vermehrt bei CKD-Patienten auftreten und zu deren kardiovaskulären Risiko beitragen, wurden von Gansevoort und Muntner beschrieben. Es kommt zur linksventrikulären Hypertrophie, endothelialen Dysfunktion und durch erhöhte Produktion inflammatorischer Mediatoren zu oxidativem Stress (Gansevoort et al., 2013; Muntner et al. 2005). Die linksventrikuläre Hypertrophie bei CKD Patienten ist multifaktoriell durch Volumenüberladung mit konsekutiver arterieller Hypertonie, renale Anämie und erhöhtes „fibroblast growth factor 23“ (FGF-23) bedingt (Schiffrin et al., 2007; Faul et al., 2011).

Einleitung

Auch erhöhte Lipoprotein(a)- (Cressmann et al., 1992), Homozystein- (Robinson et al., 1996) und Fibrinogenspiegel (Koch et al., 1997) wurden bei Hämodialysepatienten bereits in den 90er Jahren mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Weiterhin spielt die bei Nierenfunktionsverlust auftretende Hyperphosphatämie eine Rolle, da es zu einem Anstieg des Calcium-Phosphat-Produktes mit konsekutiver Gefäßverkalkung kommen kann (Moe et al., 2004). Es konnte außerdem für einen niedrigen Body Mass Index (BMI) und für niedrige Serumalbuminkonzentrationen, als Marker der Mangelernährung, gezeigt werden, dass sie mit einer erhöhten Mortalität bei Dialysepatienten verbunden sind (Fleischmann et al., 1999). Nicht zu vergessen ist, dass kardiovaskuläre Erkrankungen bei CKD Patienten häufig unterdiagnostiziert und unterbehandelt werden, aus Angst vor Nebenwirkungen. So wird bei diesen Patienten häufig wegen des Risikos einer weiteren renalen Schädigung durch jodhaltiges Kontrastmittel keine Koronarangiographie durchgeführt. Ebenso erhalten sie seltener die notwendige Medikation in der Sekundärprävention (Gansevoort, 2013).

Von besonderem Interesse im Hinblick auf die diskrepanten Studienergebnisse der Statintherapie ist jedoch die durch terminale Niereninsuffizienz induzierte Dyslipidämie.

2.6 Alterierter Lipidstoffwechsels bei CKD-Patienten

Vaziri beschrieb 2006 die mit zunehmendem Verlust der Nierenfunktion auftretenden Veränderungen des Lipidmetabolismus, welche quantitativ durch hohe Triglyceride, hohes Very low Density Lipoprotein-Cholesterin (VLDL-Cholesterin) und niedriges Gesamtcholesterin, niedriges LDL-Cholesterin und High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-Cholesterin) gekennzeichnet sind (Vaziri N. D., 2006). Qualitativ zeigt sich eine verminderte HDL-Reifung und eine HDL-Dysfunktion, wodurch der reverse Cholesterintransport gestört ist. Die Clearance der triglyceridreichen Lipoproteine und ihrer oxidationsanfälligen atherogenen Remnants ist vermindert, ihre Zusammensetzung verändert und ihre Plasmakonzentration erhöht. Es kommt zur Akkumulation von atherogenem Intermediate-Density-Lipoprotein-Cholesterin (IDL-Cholesterin), Chylomikronen Remnants und small dense LDL (Vaziri N. D., 2009; Vaziri und Norris, 2013; Deighan et al., 2000). Interessanterweise ist die Ursache für die niedrigen Gesamtcholesterin- und niedrigen LDL-Cholesterinkonzentrationen bislang noch nicht vollständig verstanden. Da die Gesamtcholesterinwerte einerseits von enteraler Cholesterinaufnahme und andererseits von endogener Cholesterinsynthese abhängen, könnten Störungen dieses Systems der Cholesterinhomöostase hierbei eine Rolle spielen.

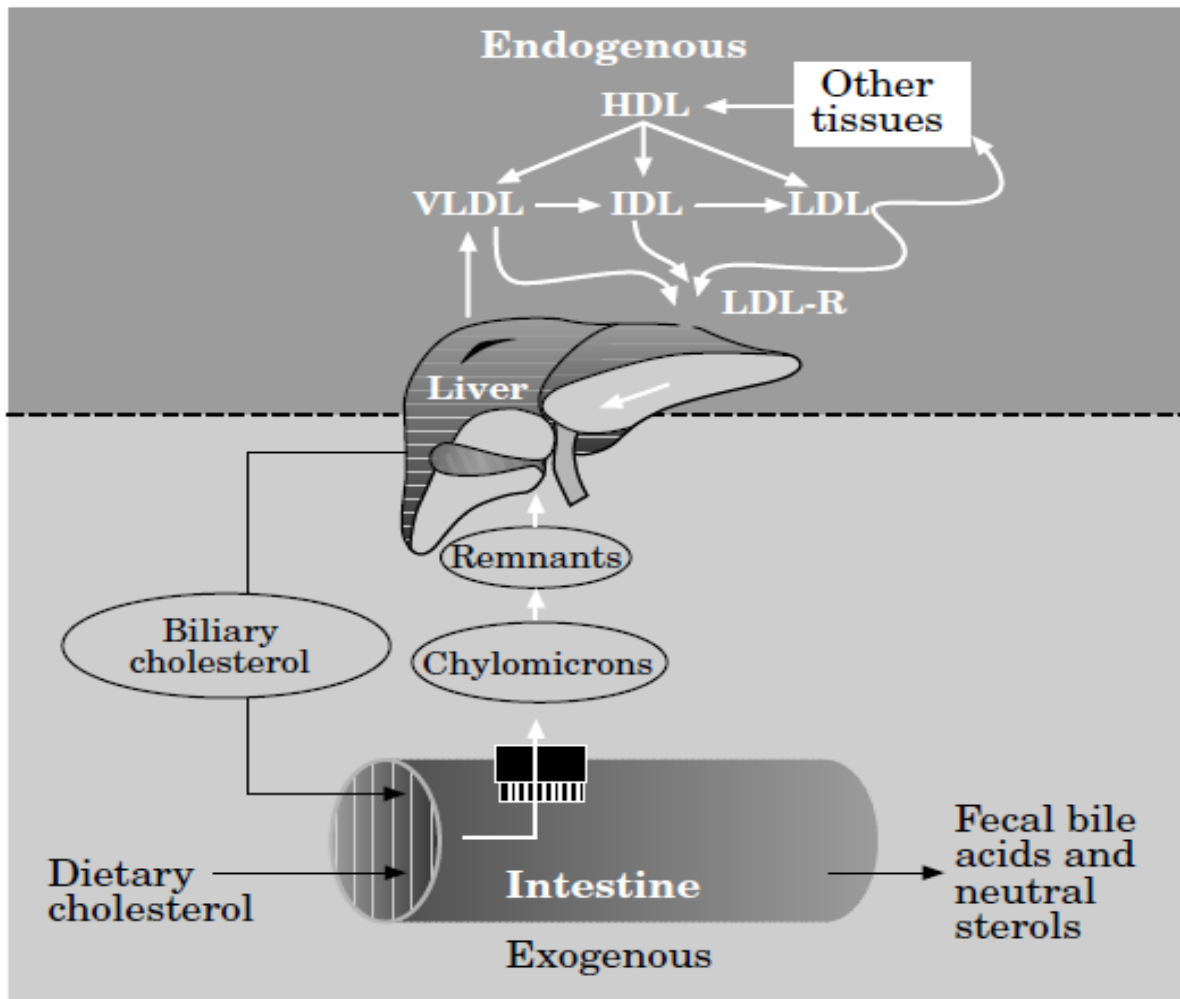


Abbildung 1: Die endogenen und exogenen Wege des Cholesterinmetabolismus (aus J. Sheperd, Eur Heart Supplements 2001; 3 (Suppl E): E2-E5)

2.7 Cholesterinhomöostase

Neben Cholesterin gibt es verschiedene Nicht-Cholesterin Sterole. Die Plasmasterole Lathosterol und Desmosterol sind Vorstufen der Cholesterinsynthese und dienen damit als Marker der Cholesterinsynthese, während Cholestanol und Pflanzensterole wie Campesterol und Sitosterol Marker der enteralen Cholesterinresorption sind (Miettinen et al., 1990 und 2000). Die Verhältnisse der Nicht-Cholesterin Sterole zu Cholesterin reflektieren die jeweiligen Anteile von Resorption und Synthese an der Cholesterinhomöostase. Das Verhältnis von Cholestanol/Cholesterin kann anzeigen, ob ein Individuum hauptsächlich ein Resorbierer, ein Synthetisierer oder ein intermediärer Typ ist. Resorbierer haben ein hohes Cholestanol/Cholesterin Verhältnis und die Synthetisierer ein Niedriges (Hoenig et al., 2006).

Eine veränderte Cholesterinhomöostase in Richtung erhöhter Cholesterinresorption und reduzierter Cholesterinsynthese scheint mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden zu

Einleitung

sein (Weingärtner et al., 2010). Bei Patienten mit ähnlichen LDL-Cholesterinkonzentrationen zeigte sich bei Veränderungen der Cholesterinhomöostase in Richtung erhöhter Cholesterinresorption, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wiesen signifikant höhere Cholesterinresorptionsmarkerkonzentrationen auf (Matthan et al., 2009).

Die Cholesterinhomöostase ist aktuell Gegenstand präklinischer Forschung: Es wird diskutiert, ob die Einteilung in Absorber, Synthetisierer und intermediäre Typen ein besserer Krankheitsprognoseparameter ist als die traditionellen Lipid-Risikofaktoren, insbesondere um den zukünftigen Erfolg einer Statintherapie zu evaluieren und die optimale Therapie zu finden.

Wir formulieren folgende Hypothesen:

HYPOTHESE 1: Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse sind Cholesterin-Absorber.

HYPOTHESE 2: Höhere Cholestanol-Level sind mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert.

3 Material und Methoden

3.1 Material

Die im Rahmen dieser Studie verwendeten Materialien sind im Anhang tabellarisch aufgeführt.

3.2. Methoden

3.2.1 Studienpopulation und Studiendesign

Wir rekrutierten in der Zeit vom 18.02.2008 bis zum 15.04.2008 insgesamt 159 Hämodialysepatienten aus vier verschiedenen saarländischen Dialyseeinheiten; der Dialyseabteilung der Klinik für Innere Medizin IV-Nieren und Hochdruckkrankheiten am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar, der Dialyse der SHG-Kliniken Völklingen Medizinische Klinik III, Nephrologie, den Dialyseeinrichtungen der Arbeitsgemeinschaft Hämodialyse Saar e.V. und der Dialyseabteilung des Medizinischen Versorgungszentrums Saarpfalz GmbH. Es wurde von allen Patienten eine vorherige Zustimmung eingeholt und die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes zugelassen. Alle Teilnehmer wurden von der Eingangsuntersuchung an bis zu ihrem Tod oder dem 31. August 2011 beobachtet. Um die Messungen des Cholesterinmetabolismus bei Hämodialysepatienten mit denen von Individuen mit intakter Nierenfunktion zu vergleichen, dienten 229 Personen einer zuvor beschriebenen Kohorte (Kölsch et al., 2010) als Kontrolle. Diese Kontrollen wurden aus der Abteilung für Psychiatrie der Universitätsklinik Bonn und aus der Abteilung für Neuroradiologie des Zentralinstituts für seelische Gesundheit in Mannheim gewonnen. Sie litten weder an einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung noch an bekanntem Diabetes mellitus, noch nahmen sie Statine oder Ezetimib ein.

3.2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die eine regelmäßige Hämodialyse in den oben genannten Dialyseeinheiten erhielten und die nach Aufklärung mit einer Studienteilnahme einverstanden waren. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, welche eine fettsenkende Therapie mittels Ezetimib oder Statinen erhielten (n=46), damit verblieben noch 113 Patienten zur weiteren Analyse. Es existieren komplette Follow-up Daten zu 112 von 113 Patienten.

3.2.2 Studienablauf

Vor Beginn der Dialyse erfolgte eine routinemäßige Blutentnahme unter standardisierten Bedingungen durch das Team der Dialyse. Um auch die Patienten der Nachmittagsdialyse in die Studie aufnehmen zu können, konnten keine Nüchternproben gewonnen werden. Wir sind uns jedoch sicher, dass dies das Ergebnis unserer Analyse nicht beeinträchtigt, da die Marker der Cholesterinsynthese und -resorption größtenteils an LDL-Cholesterin gebunden sind (Miettinen et al., 2003), welches nicht durch vorherige Nahrungsaufnahme beeinflusst wird.

3.2.2.1 Klinische Charakterisierung der Patienten

Zur detaillierten Erfassung von Komorbiditäten und Medikation wurde zu Beginn ein standardisierter Fragebogen (Anhang) erhoben. Patienten mit Diabetes in der Vorgeschichte, einem Spontanglukosewert > 200 mg/dl im Plasma, Patienten unter antidiabetischer Therapie oder mit selbst berichtetem Diabetes mellitus wurden als Diabetiker kategorisiert. Patienten wurden als Raucher eingestuft, wenn sie aktuell rauchten oder vor weniger als einem Monat vor Beginn der Studie mit dem Rauchen aufgehört hatten.

Bei allen Patienten wurden Körpergröße und Körpergewicht bestimmt und dann der Body Mass Index (BMI) als Quotient aus Gewicht (kg) und der Größe ins Quadrat (m^2) berechnet.

$$\text{BMI} = \text{Gewicht (kg)} / \text{Größe (m)}^2$$

Nach einer Ruhepause von 5 Minuten wurde vor der Hämodialyse der systolische und diastolische Blutdruck an dem Arm, an dem sich kein Gefäßzugang für die Hämodialysetherapie befand, gemessen und der mittlere arterielle Blutdruck (RR_{mean} in mmHg) wurde folgendermaßen berechnet:

$$RR_{\text{mean}} = RR_{\text{dia}} + ([RR_{\text{sys}} - RR_{\text{dia}}] / 3)$$

(RR_{mean} = mittlerer Blutdruck; RR_{sys} = systolischer Blutdruck; RR_{dia} = diastolischer Blutdruck)

Mittels Maßband wurde bei jedem Patienten Taillenumfang, in Höhe der Mitte zwischen der zwölften Rippe und der Crista iliaca, und Hüftumfang, in Höhe der Trochanter majores der Ossae femorales, gemessen.

3.3 Biochemische Analyse

3.3.1 Probenaufbereitung

Die Sterole müssen vor ihrer Messung im Gaschromatograph-Flammenionisationsdetektor (GC-FID) bzw. Gaschromatograph-Massenspektrometrie-Selected Ion Monitoring (GC-MS-SIM) in ihre freie Form gebracht werden.

Fünzig Mikrogramm 5α -Cholestan (Serva) (50 μl einer Stammlösung aus 5α -Cholestan in Cyclohexan; 1 mg/ml) und 1 μg Epicoprostanol (Sigma) (10 μl einer Stammlösung Epicoprostanol in Cyclohexan; 100 $\mu\text{g/ml}$) wurden zu 100 μl Plasma hinzugegeben. Diese Zusatzstoffe dienen als interner Standard.

Nach Zugabe von 1 ml NaOH (1 M) in 90% Ethanol erfolgte über 120 Minuten bei 50 Grad Celsius ($^{\circ}\text{C}$) eine alkalische Hydrolyse. Dadurch werden die Proteine denaturiert, vorhandene Esterverbindungen hydrolysiert und proteingebundene Lipide werden freigesetzt.

Die Lösung wurde mit Phosphorsäure (50%, vol/vol) neutralisiert, und die nun freien Sterole wurden zweifach mit 4 ml Cyclohexan extrahiert.

Die organischen Lösungsmittel wurden verdampft und die verbliebenen Sterole wurden zu Trimethylsilyl(TMSi)-Ethern derivatisiert. Dies erfolgte durch Zufügung von 1 ml Trimethylsilyl-(TMSi)-Reagenz (Pyridin:Hexamethylsilazan:Trimethylchlorsilan, 9:3:1 Volumenverhältnis, alle Reagenzien waren von Merck) und Inkubation für eine Stunde unter 64 $^{\circ}\text{C}$. Hierbei reagiert das TMSi-Reagenz mit der bei der alkalischen Hydrolyse freigesetzten Hydroxylgruppe der Sterole zu Sterol-Trimethylsilylethern.

Das Derivatisierungsreagenz wurde unter Stickstoff verdampft und die Sterol-Silylether des Plasmas wurden in 160 μl n-Dekan aufgelöst. 80 μl der Lösung wurden in Mikroröhrchen überführt, die zur Messung der Cholesterinvorstufen am Gaschromatograph-Massenspektrometrie-Selected Ion Monitoring (GC-MS-SIM) bestimmt war. Die verbliebenen

80 µl wurden mit 400 µl n-Dekan verdünnt und zur Cholesterinmessung mit dem Gaschromatograph Flammenionisationsdetektor genutzt.

3.3.2 Messung der Cholesterinkonzentration

Die Plasmacholesterinkonzentrationen wurden über einen GC-FID aus einer Hewlett-Packard 6890 Serie II mit Gaschromatograph (Agilent Technologies, Böblingen, Germany) mit 5α-Cholestan als interner Standard bestimmt. Eine Teilprobe von 1 µl wurde im Splitless-Mode bei 280 °C durch einen automatischen Sampler und Injektor (Hewlett-Packard 7683) injiziert. Als Trägergas wurde Wasserstoff mit einem Eintrittsdruck von 9,9 psi verwendet, was in einem Gesamtgasfluss von 1,1 ml/min resultierte; die Temperatur des Flammenionisationsdetektors wurde bei 280 °C gehalten. Die Sterole wurden in einem Hewlett-Packard 6890 Gaschromatographen auf einer vernetzten Methylsilicon DB-XLB 122-1232 FusedSilica-Kapillarsäule (J&W, Folsom, CA) (30 m x 0,25 mm [z.B., x 0,25-µm Schichtdicke]) getrennt. Die Ofentemperatur wurde zu Beginn für 3 Minuten bei 150 °C gehalten und wurde dann in 30°C Schritten erhöht auf die Endtemperatur von 290 °C.

Der Flächengehalt des Cholesterinpeaks wurde durch den Flächengehalt des internen Standards (5α-Cholestan-Peak) geteilt und mit der zugefügten Menge des internen Standards (50 µg 5α-Cholestan) multipliziert, um die absoluten Cholesterinkonzentrationen zu erhalten.

3.3.3 Messung der Cholesterinvorstufen und Cholesterinmetabolite

Es erfolgte mit Helium als Trägergas (1 ml/min) eine GC-MS-SIM im Splitlessmode an einem Hewlett-Packard-GC-Massen selektiven Detektorsystem (5890 Serie II GC) kombiniert mit einem 5971 Massenselektionsdetektor (Agilent Technologies), ausgestattet mit einer DB-XLB 122-1232 FusedSilica Kapillarsäule (J&W) (30 m x 0,25 mm [z.B., x 0,25 µm Schichtdicke]). Das Temperaturprogramm startete mit einer Temperatur von 150 °C für 1 Minute, dann wurde die Temperatur pro Minute um 20°C bis zu 260°C erhöht, gefolgt von einer Erhöhung um 10°C pro Minute bis zu 280°C (für 15 Minuten).

Die neutralen Sterole wurden als ihre TMSI-Derivate im Selected Ion Monitoring Modus unter Nutzung folgender Massen aufgezeichnet:

Epicoprostanol (Interner Standard): m/z 370 (M+-OTMSi)

Cholesterin: m/z 458 (M+)

Cholestanol: m/z 306 (M+-OTSi-CH₃-C₃H₉)

Material und Methoden

Lathosterol: m/z 458 (M⁺)

mit Masse-Ladungs-Verhältnis entspricht (m/z).

Die Peakintegration wurde manuell durchgeführt und die Quantifizierung der Sterole erfolgte mit Hilfe der Selected-Ion-Monitoring Analyse am internen Standard (Epicoprostanol), indem Standardkurven der gelisteten Sterole verwendet wurden. Die Identifizierung aller Sterole wurde durch den Vergleich mit Full-Scan Massenspektren authentischer Referenzsubstanzen bestätigt (Bereich m/z 50-500). Zusätzlich wurden kennzeichnende Ionen (charakteristische Fragmente) zur strukturellen Identifikation genutzt. Alle zuvor bestimmten Vorstufen wurden hinreichend an der Säule von weiteren in Plasmaproben vorkommenden Vorstufen wie 7-Dehydrocholesterol, Methyl-Vorstufen oder Pflanzensterolen getrennt. Die Intra- und Inter-day Variationskoeffizienten für alle Sterole waren kleiner als 3%. Die Genauigkeit der Methode wurde durch Wiederherstellungsexperimente, tägliche Variation (kleiner 3%), Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze unterhalb der aktuellen Konzentrationen für jedes Sterol bewiesen.

Wie es allgemein üblich ist (van Himbergen et al., 2009), wurden die Serumcholestanol- und Serumlathosterolkonzentrationen als Cholestanol zu Cholesterin- und Lathosterol zu Cholesterin-Verhältnisse ausgedrückt.

Die Messungen der Cholesterionhomöostaseparameter wurden im Labor für spezielle Lipiddiagnostik von Prof. Dr. rer. nat. Dieter Lütjohann, Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt.

3.4 Statistische Analyse

Kategoriale Variablen wurden als prozentuale Anteile der Patienten angegeben und mittels Fisher-Exakt-Test verglichen.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung aufgeführt und mittels Mann-Whitney-Test verglichen. Variablen, welche nicht normalverteilt waren, wurden als Median mit Interquartilsabstand dargestellt. Es wurden Spearmans-Rho Rangkorrelationskoeffizienten errechnet, um das Verhältnis zwischen den kontinuierlichen Daten zu analysieren.

Um den Zusammenhang des Cholesterinmetabolismus mit dem Gesamtüberleben zu analysieren, teilten wir die Patienten bezüglich der Mediane der Lathosterol- und Cholestanolkonzentrationen in zwei Gruppen ein. Das ereignisfreie Überleben dieser Gruppen wurde unter Ver-

Material und Methoden

wendung von Kaplan-Meier Analysen mit anschließendem Logrank Test verglichen. Anschließend wurden proportionale Cox Hazard Modelle errechnet, welche klinische Variablen (Serumalbumin, Alter und mittlerer Blutdruck) enthielten, die in univariaten Analysen mit dem Überleben assoziiert waren.

Um den Zusammenhang zwischen Cholesterinmetabolismus und Patientenüberleben nach Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren zu illustrieren, wurden Cox Regressions Überlebenskurven mit separaten Linien für die Patienten, die anhand der Mediane für Cholestanol und Lathosterol kategorisiert wurden, berechnet.

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von SPSS 18.0.2 erstellt. Das Signifikanzniveau wurde bei $P \leq 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Es erfüllten 113 der 159 rekrutierten Dialysepatienten die Einschlusskriterien in diese Studie. 46 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da sie zur Senkung der Serumcholesterinspiegel eine Medikation mit Statinen oder Ezetimib erhielten. Von 112 dieser 113 Patienten konnte ein Follow-up bis zum 31. August 2011 oder bis zu ihrem Tod erhoben werden.

Das mittlere Alter der Hämodialysepatienten lag bei $64,6 \pm 15,3$ Jahren. Die Kontrollen waren mit $59,7 \pm 13,4$ Jahren ($P=0,002$) geringfügig, jedoch statistisch signifikant jünger.

Die Geschlechtsverteilung unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant. In der Hämodialyse-Gruppe waren 63 Männer und 50 Frauen eingeschlossen, in die Kontrollgruppe wurden 108 Männer und 121 Frauen ($P=0,17$) eingeschlossen.

Für die prospektive Studie wurden die Hämodialysepatienten anhand des Medians der Cholestanolkonzentrationen stratifiziert.

Tabelle 1: Charakteristika der HD-Patienten bezüglich ihrer Cholestanolkonzentrationen

<i>Charakteristika</i>	<i>Cholestanolkonzentrationen unter dem Median (n=57)</i>	<i>Cholestanolkonzentrationen über dem Median (n=56)</i>	<i>P-Wert</i>
<i>Alter (Jahre)</i>	$67,3 \pm 13,4$	$62,0 \pm 16,8$	<i>0,10</i>
<i>Frauen</i>	24 (42)	26 (46)	<i>0,71</i>
<i>Diabetes mellitus</i>	22 (39)	20 (36)	<i>0,85</i>
<i>Vorhandene kardiovaskuläre Erkrankung</i>	26 (46)	28 (50)	<i>0,71</i>
<i>Durchschnittliche Dialyседauer (Jahre)</i>	2,6 (1,4-4,5)	4,4 (2,4-8,6)	<i>0,01</i>
<i>Body Mass Index (kg/m²)</i>	$26,0 \pm 4,9$	$24,2 \pm 4,3$	<i>0,04</i>

Ergebnisse

<i>Mittlerer Blutdruck (mmHg)</i>	<i>111 ± 17</i>	<i>109 ± 20</i>	<i>1,00</i>
<i>Raucher</i>	<i>11 (19)</i>	<i>10 (18)</i>	<i>1,00</i>
<i>Cholesterinkonzentrationen (mg/dl)</i>	<i>195 ± 40</i>	<i>162 ± 35</i>	<i><0,001</i>
<i>C-reaktives Protein Konzentrationen (mg/l)</i>	<i>4,0 (2,5-6,5)</i>	<i>6,5 (4,0-15,8)</i>	<i><0,001</i>
<i>Albuminkonzentrationen (g/l)</i>	<i>38 ± 4</i>	<i>38 ± 4</i>	<i>1,00</i>
<i>Sevelamer</i>	<i>9 (16)</i>	<i>9 (16)</i>	<i>1,00</i>

Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben oder entsprechend als Anzahl und Prozentzahl der Patienten. Wegen einer schiefen Verteilung wurden die Daten der durchschnittlichen Dialysedauer und der C-reaktiven Protein Konzentrationen als Mediane plus Interquartilsabstände angegeben.

4.2 Cholestanol- und Lathosterolkonzentrationen

Wir fanden auffallend höhere Cholestanolkonzentrationen (Abbildung 2 A) und niedrigere Lathosterolkonzentrationen (Abbildung 2 B) bei den Hämodialysepatienten im Vergleich zu den Kontrollen: dies ist gleichbedeutend mit einer höheren Cholesterinabsorption und geringeren Cholesterinsynthese bei Dialysepatienten.

Ergebnisse

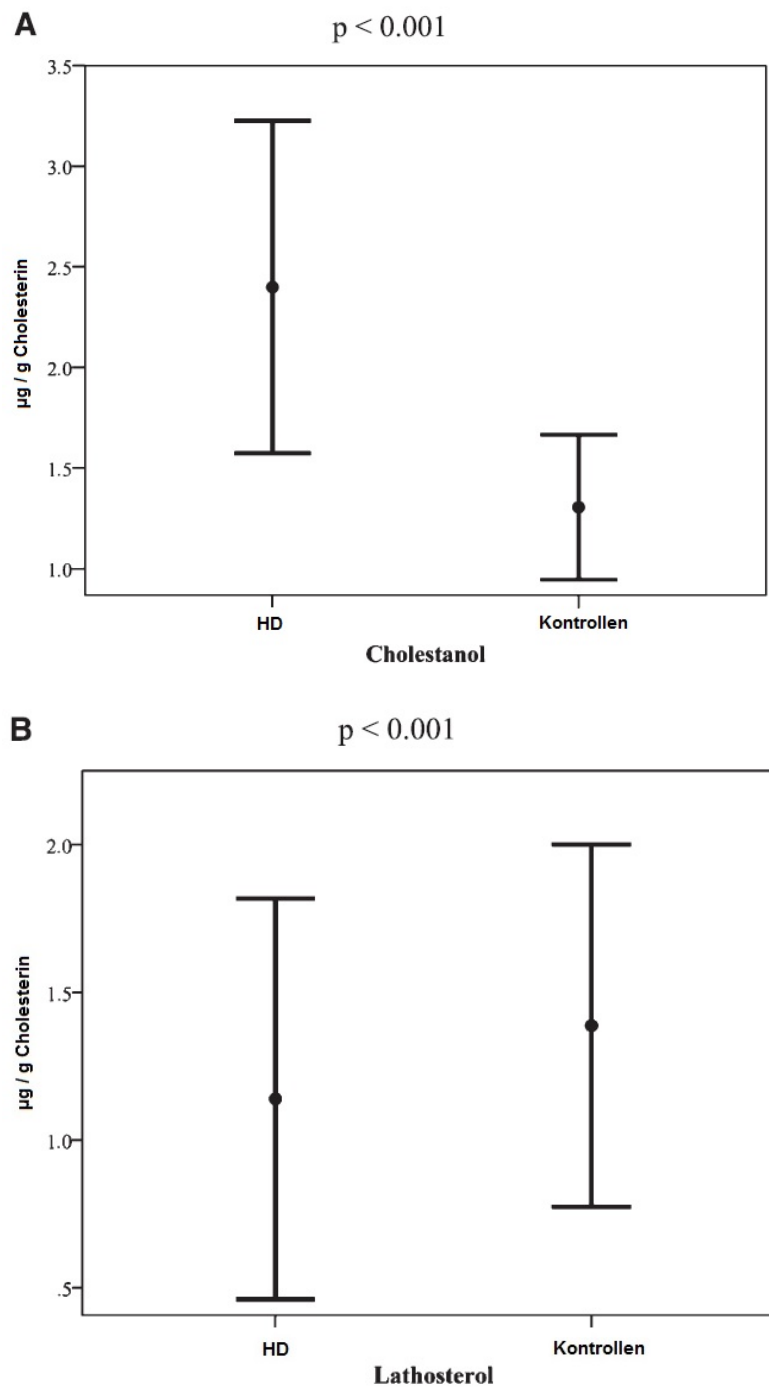


Abbildung 2: Die Marker der Cholesterinresorption und -synthese bei Hämodialysepatienten und bei Kontrollen mit intakter Nierenfunktion

A) Cholestanol (Cholesterinresorptionsmarker), B) Lathosterol (Cholesterinsynthesemarker). Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

4.3 Zusammenhang zwischen Cholestanol- und Lathosterolkonzentrationen und anderen Patientencharakteristika

Die Cholestanolkonzentration war mit einem niedrigen Body Mass Index assoziiert ($r=-0,18$; $P=0,06$), während die Lathosterolkonzentration mit einem hohen Body Mass Index korrelierte ($r=0,34$; $P<0,001$).

Die Cholestanolkonzentration war außerdem mit einer hohen C-reaktiven Proteinkonzentration ($r=0,31$; $P=0,001$) und die Lathosterolkonzentration mit einer niedrigen Konzentration des C-reaktiven Proteins ($r=-0,21$; $P=0,03$) assoziiert.

Zwischen Lathosterol beziehungsweise Cholestanol und Alter, mittlerem Blutdruck oder Serumalbumin konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

4.4 Klinische Nachbeobachtung

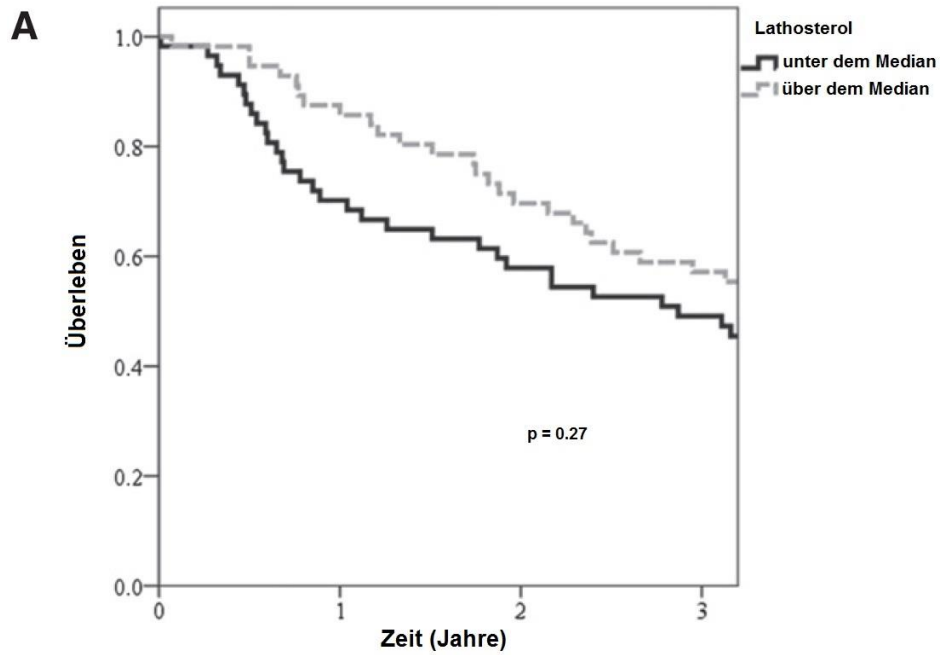
Während der Nachbeobachtungszeit starben 58 der 113 Dialysepatienten. Die Patienten, die starben, waren älter ($72,5 \pm 11,5$ Jahre) als die Überlebenden ($56,3 \pm 14,5$ Jahre; $P<0,001$). Außerdem hatten sie niedrigere Serumalbuminkonzentrationen (37 ± 4 g/l) als die Überlebenden (40 ± 4 g/l; $P=0,03$) und einen niedrigeren mittleren Blutdruck verglichen mit den Überlebenden (106 ± 18 mmHg gegenüber 116 ± 18 mmHg; $P=0,002$).

Bei Studienbeginn bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den während des Beobachtungszeitraums verstorbenen und den überlebenden Patienten bezüglich Geschlechtsverteilung, prävalentem Diabetes mellitus, bestehender kardiovaskulärer Erkrankung, Dauer der Dialysebehandlung, Body Mass Index, Raucherstatus, Cholesterin, C-reaktivem Protein und Sevelamer Medikation.

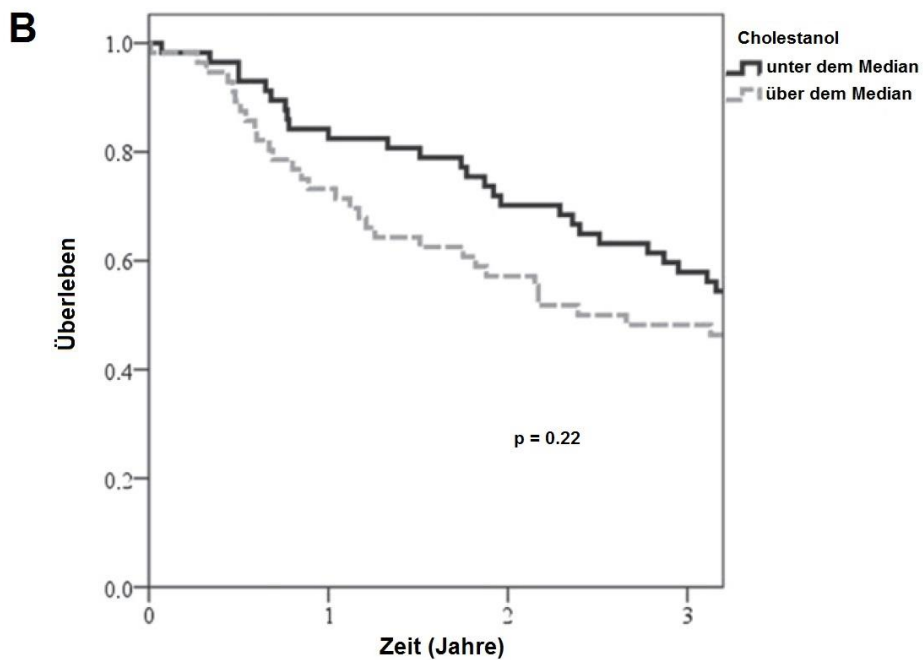
4.5 Zusammenhang der Mortalität mit den Lathosterol- und Cholestanolkonzentrationen

In einer univariaten Analyse konnte eine Tendenz für eine höhere Mortalität bei Patienten mit Lathosterolkonzentrationen unter dem Median (Abbildung 3 A) und Cholestanolkonzentrationen über dem Median (Abbildung 3 B) gefunden werden.

Ergebnisse



Anzahl unter Risiko:				
unter dem Median	57	40	33	28
über dem Median	56	49	39	32



Anzahl unter Risiko:				
unter dem Median	57	48	40	33
über dem Median	56	41	32	27

Abbildung 3: Cholesterinmetabolismus und Gesamtüberleben (univariate Analyse)

Die Patienten wurden anhand des Markers der Cholesterinsynthese, Lathosterol (Abbildung 3 A) und des Markers der Cholesterinresorption, Cholestanol (Abbildung 3 B) stratifiziert. Kaplan-Meier-Kurven mit Logrank-Tests

Ergebnisse

Es wurden Cox-Regressions-Analysen berechnet, welche um die Variablen korrigiert wurden, die in univariaten Analysen mit der Mortalität vergesellschaftet waren: Diese Variablen waren Serumalbumin, Alter und mittlerer Blutdruck.

Ergebnisse

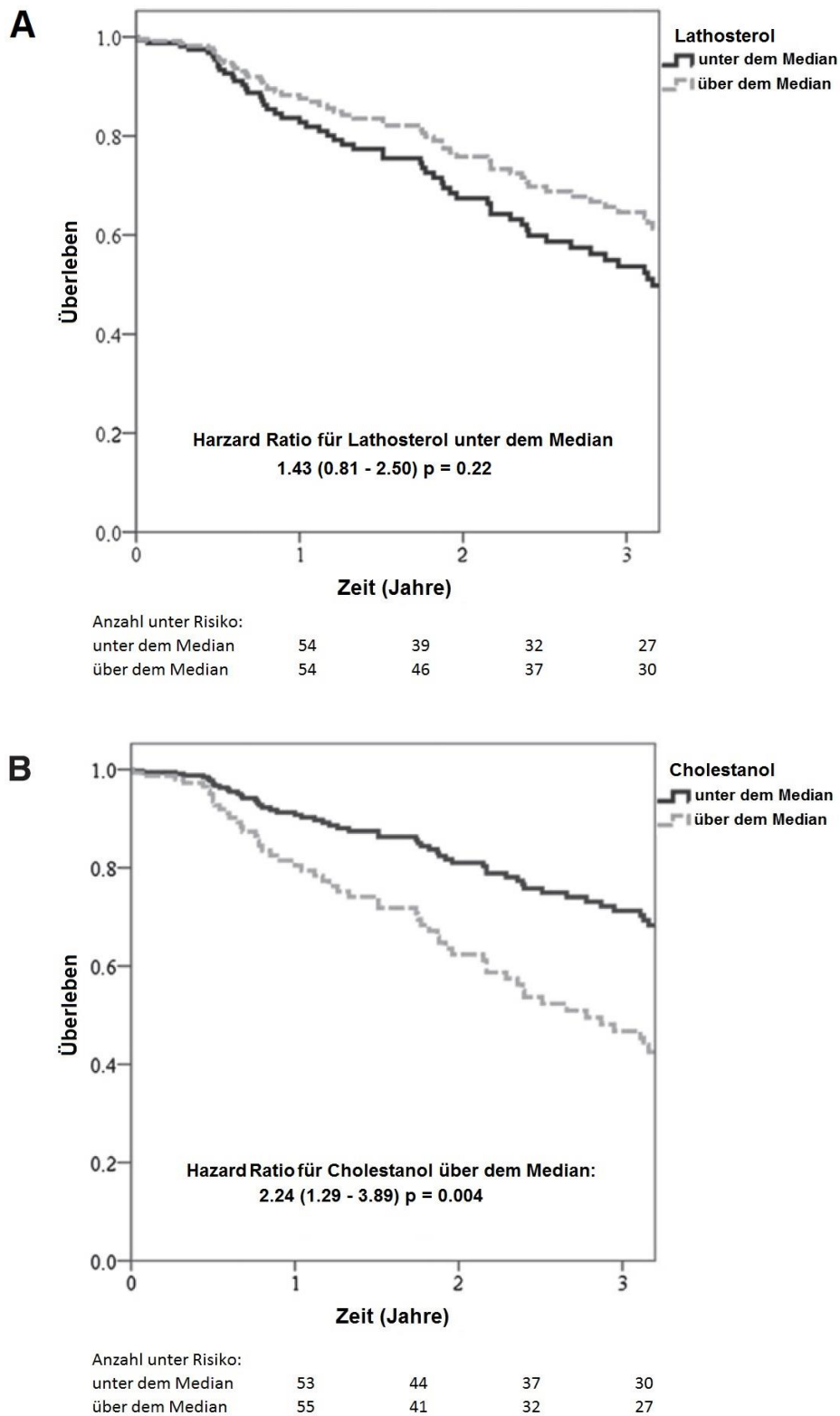


Abbildung 4: Cholesterinmetabolismus und Gesamtüberleben nach Korrektur für Alter, Serumalbumin und mittleren Blutdruck

Die Patienten wurden anhand des Medians des Cholesterinsynthesemarkers, Lathosterol (Abbildung 3 A) und des Cholesterinresorptionsmarkers, Cholestanol (Abbildung 3A) und des Cholesterinresorptionsmarkers, Cholestanol (Abbildung 3B) stratifiziert. Cox-Regressions-Überlebenskurven

Ergebnisse

Wie in Abbildung 4 dargestellt, waren Cholestanolkonzentrationen über dem Median ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität, während Lathosterolkonzentrationen unterhalb des Medians nicht signifikant mit dem Überleben assoziiert waren.

Erhöhtes Cholestanol blieb auch nach Berücksichtigung weiterer möglicher Einflussfaktoren, wie Body Mass Index, C-reaktivem Protein, Einnahme von Sevelamer und vorhandenem Diabetes mellitus, ein signifikanter Prädiktor der Mortalität (Hazard Ratio, 1,98 [95% Konfidenzintervall, 1,07-3,6]).

5 Diskussion

5.1 Cholesterinhomöostase und Hämodialysepatienten

In dieser Studie untersuchten wir Marker der Cholesterinhomöostase bei Hämodialysepatienten und bei gesunden Kontrollen. Es zeigte sich, dass Hämodialysepatienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen höhere Konzentrationen an Cholestanol, einem Marker der Cholesterinresorption und niedrigere Konzentrationen an Lathosterol, einem Marker der hepatischen Cholesterinsynthese aufweisen.

Hönig et al. haben 2006 für Patienten mit erhaltener Nierenfunktion eine Klassifikation für die Cholesterinhomöostase formuliert, welche auf dem Verhältnis von Cholestanol zu Cholesterin basiert. Patienten mit einem hohen Cholestanol zu Cholesterin Verhältnis werden als „Cholesterinresorbierer“ klassifiziert. Patienten mit einem niedrigen Cholestanol zu Cholesterinverhältnis werden als „Cholesterinsynthetisierer“ betrachtet, wohingegen Patienten mit einem ausgeglichenen Cholestanol zu Cholesterinverhältnis als „Intermediärtyp“ klassifiziert werden (Hoenig et al., 2006).

Dieser Klassifikation folgend, konnten wir in unserer Studie Hämodialysepatienten als „Cholesterinresorbierer“ charakterisieren.

Darüber hinaus waren in unserer Kohorte höhere Cholestanolspiegel unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität.

Vor dem Hintergrund, dass Dialysepatienten Cholesterinresorbierer sind, bleibt weiterhin die Frage bestehen, warum es bei Dialysepatienten überhaupt zu einer Verschiebung hin zur Cholesterinresorption kommt. Der beobachtete Wechsel hin zu vermehrter Cholesterinresorption könnte durch die Lipidstoffwechselstörungen, welche mit einer chronischen Niereninsuffizienz einhergehen, bedingt sein. Es ist bekannt, dass die Dysregulation einiger Schlüsselenzyme und Rezeptoren des Lipoproteinmetabolismus zu einer Störung der HDL-Reifung und HDL-Zusammensetzung führt. Des Weiteren sind die Serumtriglyceride erhöht und es kommt zu einer verminderten hepatischen Clearance der Chylomikronen und VLDL und somit zu einer erhöhten Plasmakonzentration dieser Lipoproteine (Vaziri N.D., 2006). Damit könnte ein konsekutiver Anstieg der Chylomikronen- und VLDL-gebundenen Resorptionsmarker verbunden sein.

Allerdings werden beide, sowohl Synthese- als auch Resorptionsmarker hauptsächlich LDL-gebunden transportiert (Miettinen et al., 2003) und im Gegensatz zu den Chylomikronen und VLDL wird die LDL-Serumkonzentration durch LDL-Biosynthese, die Ausscheidung über die Gallensäuren und die Aufnahme ins Gewebe bestimmt und nicht durch die hepatische Clearance (Vaziri N.D., 2006). Damit ist es wahrscheinlicher, dass ein echter Anstieg der Cholesterinresorption bei Hämodialysepatienten für unsere Ergebnisse verantwortlich ist, als ein sekundärer Anstieg wegen verminderter hepatischer Clearance der Transporterproteine.

Es könnte sich um einen kompensatorischen Anstieg der Cholesterinresorption als Antwort auf eine primär erniedrigte Cholesterinsynthese handeln. Hierfür spräche, dass die Cholesterinsynthesehemmung mit einer konsekutiv höheren Cholesterinresorption assoziiert ist (Van Himbergen et al., 2009; Miettinen et al., 2003).

Jedoch existieren keine tierexperimentellen Daten, die unsere Beobachtungen, Dialysepatienten seien Cholesterinresorbierer, unterstreichen könnten. Klinische Informationen über die Marker des Cholesterinmetabolismus bei Hämodialysepatienten waren bisher auf eine einzige Querschnittsstudie, die acht Dialysepatienten und 16 Kontrollen einschloss, beschränkt (Igel-Korcagova et al., 2003). Hier zeigte sich im Gegensatz zu unserer Studie eine niedrigere Cholesterinresorption bei Dialysepatienten.

5.2 Leitlinien zur Cholesterinsenkung, neue Therapieprinzipien und Cholesterinhomöostase im Kontext

Eine individuelle lipidsenkende Therapie ist vor allem bei Hochrisikopatienten sinnvoll; daher sollte nach den europäischen Leitlinien primär das individuelle kardiovaskuläre Risiko eines Patienten mit Hilfe eines Risiko-Scores, wie z.B. dem SCORE (Systemic COronary Risk Estimation)- System (Conroy et al., 2003) errechnet werden, in welchen die traditionellen Risikofaktoren eingehen (Catapano et al., 2016, ESC/EAS Guidelines).

Während der Fokus der cholesterinsenkenden Therapie nach den europäischen Leitlinien auch weiterhin nach dem „Treat to Target“-Prinzip auf dem Erreichen bestimmter LDL-Cholesterin-Zielwerte liegt (Catapano et al., 2016, ESC/EAS Guidelines) und auch die neuen Leitlinien an den bereits 2002 von dem National Cholesterol Education Program (NCEP) geforderten sukzessiv niedrigeren LDL-Zielwerten (< 70 mg/dl) für Hochrisikopatienten festhalten (NCEP, ATP III, 2002), gilt seit 2013 nach den amerikanischen Leitlinien die Empfehlung „Fire and Forget“ (Stone et al., 2014, ACC/AHA Guidelines 2013). Diese Leitlinien beziehen

Diskussion

sich auf den fehlenden Nachweis der Auswirkungen einer Einstellung der Patienten auf unterschiedliche Lipidzielwerte in randomisierten kontrollierten Studien (RCT). Es werden keine Zielwerte, sondern nur Patientengruppen definiert werden, welche von einer Statintherapie profitieren.

In der FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) Studie konnten Sabatine et al. im Frühjahr 2017 zeigen, dass der PCSK9-Inhibitor Evolocumab die LDL-Cholesterin-Konzentrationen bei Patienten mit stabiler arteriosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung, welche bereits eine optimale cholesterinsenkende Therapie erhielten, um fast 60% auf 30 mg/dl im Mittel senken konnte, und konsekutiv die kardiovaskuläre Ereignisrate signifikant reduziert werden konnte. (Sabatine et al., 2017).

In einer sekundären Analyse der FOURIER Studie konnten Giugliano et al. im August 2017 außerdem zeigen, dass auch bei starker Cholesterinsenkung unterhalb der bisher empfohlenen Zielwerte kein Anstieg der Nebenwirkungen festzustellen war. Ebenso gab es keine Schwelle, unter welcher eine Cholesterinsenkung keine Auswirkungen mehr auf die Reduktion des kardiovaskulären Risikos hätte. Die Risikoreduktion gelang ebenfalls bei den Patienten mit den niedrigsten LDL-Cholesterinkonzentrationen der Studienteilnehmer (Giugliano et al., 2017).

In der FOURIER Studie wurden also LDL-Cholesterinwerte deutlich unterhalb der bisher empfohlenen Zielwerte erreicht und wegen des fehlenden Anstiegs unerwünschter Nebenwirkungen sprechen diese Daten für das Erreichen möglichst niedriger LDL-Cholesterinwerte und die Sicherheit einer intensiveren Senkung des LDL-Cholesterins bei Hochrisikopatienten, um kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren.

Jedoch ist nicht nur die Intensität der Senkung des LDL-Cholesterins von Bedeutung, sondern auch der Angriffspunkt der unterschiedlichen Medikamente und damit die Beeinflussung der Cholesterinhomöostase, welche ein Gleichgewicht aus endogener Synthese und intestinaler Resorption darstellt (Matthan et al., 2004).

Miettinen et al. konnten bereits 2003 zeigen, dass eine Statinmonotherapie zu einer Erhöhung der Cholesterinresorption führt. Durch die Statintherapie wird sowohl die Cholesterinsynthese als auch die Gallensäureproduktion reduziert. Im Rahmen der Cholesterinhomöostase kann es zu einer kompensatorischen Hochregulation der Cholesterinresorption kommen (Miettinen et al., 2003). Dies könnte ein Grund für eine unzureichende LDL-Cholesterinsenkung durch eine Statinmonotherapie sein.

Diskussion

Miettinen et al. konnten außerdem zeigen, dass die Cholesterinhomöostase den Nutzen einer Statintherapie beeinflusst (Miettinen et al., 2000). Daten einer Subgruppenanalyse der 4-S-Studie (The Scandinavian simvastatin survival study) zeigten, dass Patienten mit einer hohen Cholesterin-Resorptionsrate und damit niedrigen Cholesterinsynthese wohl wenig bis überhaupt nicht von einer Statintherapie profitieren und somit Non-Responder einer Statintherapie sind (Miettinen et al., 1998) und es eventuell sogar zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos kommt, wenn diese Patienten ein Statin einnehmen (Weingärtner et al., 2010). Miettinen et al. postulierten daher bereits im Jahr 2000, dass Patienten mit hoher Cholesterinresorption und geringer Cholesterinsynthese eventuell von einer Kombination eines Cholesterinabsorptionshemmers zusätzlich zu einem Statin profitieren würden (Miettinen et al., 2000).

Ezetimib- ein Hemmer des Nieman-Pick C1-like protein 1, welches die enterale Cholesterinaufnahme vermittelt, ist eine wirkungsvolle Ergänzung zu Statinen zur LDL-Cholesterinsenkung bei refraktärer Hyperlipidämie und ein sinnvoller Ersatz bei statinintoleranten Patienten (Sarwar et al., 2008). Kastelein et al. konnten zeigen, dass die Kombination von Ezetimib und einem Statin die Gesamtcholesterinwerte stärker reduziert als eine Statinmonotherapie (Kastelein et al., 2008).

Die Ergebnisse der IN-CROSS Studie zeigten, dass bei Patienten, die zuvor mit einer Statinmonotherapie nicht die empfohlenen LDL-Zielwerte erreichen konnten, durch Zugabe von Ezetimib zu einem Statin eine stärkere Senkung des LDL-Cholesterins erreicht werden konnte und damit der Anteil der Patienten, die die LDL-Zielwerte für Hochrisikopatienten erreichen, ansteigt. (Farnier et al., 2009).

Die IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)-Studie von Cannon et al. aus dem Jahr 2015 überprüfte den Zusatznutzen von 10 mg Ezetimib zu Simvastatin 40 mg bei Patienten deren LDL-Cholesterinwerte innerhalb der von den ESC-Leitlinien empfohlenen Werten lagen. Es konnte durch die Behandlung mit Ezetimib und Simvastatin im Vergleich zur Statin-Monotherapie eine Verringerung der kardiovaskulären Ereignisse erreicht werden, während sich keine höheren Nebenwirkungen im Vergleich zur Monotherapie zeigten (Cannon et al., 2015).

Nach dem systematischen Review von Nußbaumer et al. von 2016 scheinen insbesondere Patienten mit Diabetes mellitus von der Kombinationstherapie zu profitieren. (Nußbaumer et al., 2016).

Die Ergebnisse dieser Studien sprechen also sowohl für eine intensivere LDL-Cholesterinsenkung auf niedrigere Zielwerte, sowie für eine medikamentöse Beeinflussung beider Wege der Cholesterinhomöostase, sowohl der Cholesterinsynthese über Statine, als auch der Cholesterinresorption über Ezetimib.

5.3 Cholesterinsenkung bei Hämodialysepatienten

LDL-Cholesterinwerte sind bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung häufig niedrig (Vaziri N. D., 2006). Über die Anwendung einer lipidsenkenden Therapie herrscht daher eine gewisse Unsicherheit (Baigent et al., 2000). Statine reduzieren zwar bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko das Vorkommen von kardiovaskulären Ereignissen, dieser Benefit wurde jedoch für Hämodialysepatienten noch nicht bewiesen. Nach den KDIGO Leitlinien von 2012 wird jedoch eine Therapie mit Statinen bei diesen Patienten empfohlen (Levin et al., 2013, KDIGO 2012).

In zwei großen Studien bei Dialysepatienten, der AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis) und der 4-D (Die Deutsche Diabetes und Dialyse Studie) wurde gezeigt, dass eine Statintherapie bei diesen Patienten zwar das LDL-Cholesterin senkt, jedoch keine Auswirkungen auf die primären kardiovaskulären Endpunkte hatte.

In der 4-D-Studie wurden 1255 Dialysepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf 20 mg Atorvastatin oder Placebo randomisiert. Wie erwartet kam es zu einer deutlichen Senkung des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins in der Verumgruppe. Die Reduktion der primären Endpunkte, definiert als die kombinierte Inzidenz von kardialem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Apoplex, war jedoch nicht signifikant (Wanner et al. for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators, 2005).

In der AURORA-Studie wurde bei 2776 Hämodialysepatienten 10 mg Rosuvastatin versus Placebo getestet. Trotz Senkung des LDL-Cholesterins kam es nicht zu einer signifikanten Reduktion der primären Endpunkte, kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall (Fellström et al. for the AURORA Study Group, 2009).

Im Gegensatz dazu zeigte die SHARP-Studie (The Study of Heart and Renal Protection), dass es bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung durch eine Kombination von Simvastatin mit dem Absorptionshemmer Ezetimib zu einer leichten, aber signifikanten Senkung der kardiovaskulären Ereignisse kommt. Hier erhielten 9438 Patienten mit chronischer Nierener-

Diskussion

krankung, von welchen 3056 Patienten dialysepflichtig waren, täglich entweder Ezetimib 10 mg mit Simvastatin 20 mg oder Placebo oder Simvastatin 20 mg (Sharp Collaborative Group, 2010). Nach einem Jahr wurden die Patienten, die initial eine Monotherapie mit Simvastatin 20 mg erhielten, auf die Gruppen Ezetimib/Simvastatin 10/20 mg und Placebo verteilt (Baigent et al. on behalf of the SHARP-Investigators, 2011).

Die neutralen Ergebnisse von AURORA und 4 D auf der einen Seite und das positive Ergebnis von SHARP auf der anderen Seite könnten auf die unterschiedlichen lipidsenkenden Therapien zurückzuführen sein. Davon ausgehend, dass Dialysepatienten Resorbierer sind und diese nicht gut auf eine Statinmonotherapie ansprechen, könnte die Hinzunahme des Resorptionshemmers Ezetimib zu einem Statin in der SHARP Studie das positive Ergebnis miterklären.

Eine weitere Frage ist, ob der fehlende Benefit der Statintherapie in AURORA und der 4-D-Studie darauf zurückzuführen ist, wie die Kombination der primären Endpunkte gewählt worden war. Eine Post-hoc-Analyse der AURORA Studie konnte zeigen, dass zumindest bei den Patienten mit Diabetes mellitus das Vorkommen kardialer Ereignisse durch Gabe von Statinen reduziert wurde (Holdaas et al., 2011). Ebenso konnten März et al. in einer Post-hoc-Analyse der 4-D-Studie für Patienten mit erhöhten LDL-Cholesterinwerten einen Benefit durch die Statintherapie zeigen (März et al., 2011). Im Gegensatz zu AURORA und der 4-D-Studie wurden in der SHARP-Studie nicht koronare Ereignisse und hämorrhagische Schlaganfälle aus den primären Endpunkten ausgeschlossen. Die Wahl der primären Endpunkte könnte also auch eine Erklärung für den fehlenden Benefit sein.

Der fehlende Benefit der Statintherapie könnte jedoch auch durch das unterschiedliche Muster der Herzkreislauferkrankungen bei Dialysepatienten im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung erklärt sein. Es kommt zu einem disproportionalen Anstieg der Häufigkeit des plötzlichen Herztodes und des Todes durch Herzversagen im Vergleich zu koronaren Ereignissen (Jardine et al., 2011). Damit könnten nichtarteriosklerotische Ereignisse im Vordergrund stehen (Holdaas et al., 2011) und ein plausibler Grund für das Fehlen eines signifikanten Effekts auf die Senkung der Mortalität durch kardiale Ursachen sein.

Vanholder et al. beschäftigten sich 2016 in einer Arbeit der European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) Working group mit der Behandlung des urämischen Syndroms. Die Autoren beziehen sich bei der Frage nach einer Statintherapie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auf die KDIGO Empfehlungen von 2013, in welchen eine choleste-

Diskussion

rinsenkende Therapie bei über 50-jährigen, nicht dialysepflichtigen Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung in den Stadien 3-5 empfohlen wird. Erhalten die Patienten jedoch schon eine Statintherapie, könne diese auch an der Dialyse weitergeführt werden. Nachdem die SHARP Studie den Nutzen einer Senkung des LDL-Cholesterins zeigen konnte, erfolgt letztlich eine cholesterinsenkende Therapie mit dem Ziel der Senkung des kardiovaskulären Risikos. (Vanholder et al., 2016).

Upadhyay et al. konnten 2012 in ihrem systematischen Review für Patienten in allen Stadien der Niereninsuffizienz, inklusive der Hämodialysepatienten, zeigen, dass eine lipidsenkende Therapie die kardiale Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Dies konnte jedoch nicht für die Gesamtmortalität gezeigt werden. Upadhyay erklärte dies dadurch, dass nichtarteriosklerotische Mechanismen für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie vaskuläre Kalzifikation, erhöhter Sympatikotonus und Kardiomyopathie, an Bedeutung gewinnen, wenn die Niereninsuffizienz voranschreitet. (Upadhyay et al., 2012). Diese Mechanismen hängen nicht von der Höhe der Cholesterinwerte ab und können durch eine Statintherapie nicht verbessert werden.

Nach Holdaas und Jardine hilft eine Lipidsenkung cholesterinabhängigen, arteriosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten in allen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz vorzubeugen, da eine Statintherapie das Risiko dieser Ereignisse reduziert. Daher sollte die Statintherapie bei allen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung angewendet werden sollte, insbesondere da sich die Therapie mit Statinen bei Dialysepatienten in diesen Studien als sicher bewiesen hat (Holdaas und Jardine, 2012).

Der Statintherapie werden häufig, neben der LDL-Senkung, pleiotrope Effekte, wie eine antiinflammatorische Wirkung, zugeschrieben (Forrester et al., 2007), weshalb häufig eine Statintherapie für alle Patienten gefordert wird. Dann müsste sich jedoch auch bei den Resorbierern ein klinischer Benefit durch diese pleiotropen Effekte zeigen und dafür gibt es aktuell keinen Beweis (Hoenig et al., 2006). Ein Nutzen der Statintherapie im Hinblick auf die renale Funktion konnte weder bei Upadhyay noch bei Palmer gezeigt werden (Upadhyay et al., 2012; Palmer et al., 2012).

Die positiven Ergebnisse der SHARP-Studie sprechen also dafür, dass bei chronischer Nierenerkrankung die Hemmung der intestinalen Cholesterinresorption einen zusätzlichen Benefit neben ihrem Effekt der Cholesterinsenkung haben könnten. Cholesterinunabhängige Effekte der Cholesterinresorptionshemmer wie Ezetemib und Gallensäurebinder könnten die

geringere Resorption atherogener Pflanzensterole umfassen. (Weingärtner et al., 2010). Eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen der Pflanzensterole bei Patienten mit der seltenen autosomal-rezessiven Erkrankung Sitosterolämie führt zu frühzeitiger Atherosklerose und erhöhtem Risiko für einen frühen kardiovaskulären Tod. Somit könnte die geringere Resorption dieser Pflanzensterole einen Benefit erbringen. Allerdings sind diese zusätzlichen Effekte nicht gut nachgewiesen.

In der Allgemeinbevölkerung konnten Himbergen et al. bereits 2009 zeigen, dass eine Statintherapie durch die reduzierte endogene Cholesterinsynthese konsekutiv zu einer Zunahme der Cholesterinresorptionsmarker führte (Van Himbergen et al., 2009). Da Ezetimib die intestinale Cholesterinresorption reduziert, jedoch auch gleichzeitig die Cholesterinsynthese erhöht, beschrieb Van Himbergen eine Kombinationstherapie bereits damals als ideal.

5.4 Einschränkung und Stärken der Studie

In der vorgelegten Arbeit wurde erstmalig die Cholesterinhomöostase in einem größeren Patientenkollektiv untersucht. Gleichzeitig ist die größte Einschränkung unserer Studie ihr geringer Stichprobenumfang. Diese Einschränkung resultiert teilweise aus dem notwendigen Ausschluss der Patienten, die eine lipidsenkende Therapie erhalten, da sowohl die Statin-Einnahme als auch die Ezetimib-Einnahme mit den Plasma-Sterolkonzentrationen interferiert. Parallel dazu führt der Ausschluss von Patienten unter lipidsenkender Therapie zwangsläufig zu einer Unterrepräsentation der Patienten mit manifester Hypercholesterinämie.

Jedoch konnten auch Silbernagel et al. 2015 unsere Daten bestätigen, indem sie in einer Post-Hoc-Analyse der 4 D Studie zeigten, dass über die Ausprägung der intestinalen Cholesterinresorption eine Vorhersage über die Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Hämodialysepatienten getroffen werden kann. Patienten mit einer geringen Cholesterinresorption profitierten im Gegensatz zu Patienten mit einer hohen Cholesterinresorption von einer Statintherapie (Silbernagel et al., 2015).

Eine weitere Einschränkung ist, dass die Verwendung von Cholestanol und Lathosterol als Marker der Cholesterinresorption und Cholesterinsynthese von der Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurde. Ihr Gebrauch ist bei Dialysepatienten formal nicht validiert.

5.5 Potentielle klinische Bedeutung der Befunde

Im Kontext mit den diskutierten Studienergebnissen legen unsere Daten nahe, dass bei Dialysepatienten die Kombination eines Statins mit dem Resorptionshemmer Ezetimib als lipidsenkende Therapie zu präferieren ist.

6 Literaturverzeichnis

1. **Arici M., J. Walls.** 2001. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney International*. Vol 59 (2001), pp. 407-414
2. **Baigent C., K. Burubury, D. Wheeler.** 2000. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet*. 356:147-52
3. **Baigent, C., A. Keech, P. M. Kearney, L. Blackwell, G. Buck, C. Pollicino, A. Kirby, T. Sourjina, R. Peto, R. Collins, R. Simes; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators.** 2005. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective metaanalysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 366: 1267-78
4. **Baigent C., M. J. Landray, C. Reith, J. Emberson, D. C. Wheeler, C. Tomson, C. Wanner, V. Krane, A. Cas, J. Craig, B. Neal, L. Xjiang, L. S. Hooi, A. Levin, L. Agodoa, M. Gaziano, B. Kasiske, R. Walker, Z. A. Massy, B. Feldt-Rasmussen, U. Krairittichai, V. Ophascharoensuk, B. Fellström, H. Holdaas, V. Tesar, A. Wiecek, D. Grobbee, D. de Zeeuw, C. Grönhagen-Riska, T. Dasgupta, D. Lewis, W. Herrington, M. Mafham, W. Majoni, K. Wallendszus, R. Grimm, T. Pedersen, J. Tobert, J. Armitage, A. Baxter, C. Bray, Y. Chen, Z. Chen, M. Hill, C. Knott, S. Parish, D. Simpson, P. Sleight, A. Young, R. Collins, on behalf of the SHARP Investigators.** 2011. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 377: 2181-92
5. **Cannon C. P., M. A. Blazing, R. P. Giugliano, A. McCagg, J. A. White, P. Theroix, H. Darius, B. S. Lewis, T. O. Ophuis, J. W. Jukema, G. M. De Ferrari, W. Ruzyllo, P. De Lucca, K. Im, E. A. Bohula, C. Reist, S. D. Wiviott, A. M. Ter-shakovec, T. A. Musliner, E. Braunwald, R. M. Califf, for the IMPROVE-IT Investigators.** 2015. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 372: 2387-97

6. **Catapano A. L., I. Graham, G. De Backer, O. Wiklund, M. J. Chapman, H. Drexel, A. W. Hoes, C. S. Jennings, U. Landmesser, T. R. Pedersen, Z. Reiner, G. Riccardi, M.-J. Taskinen, L. Tokgozoglu, W. M. M. Verschuren, C. Vlachopoulos, D. A. Wood, J. L. Zamorano.** 2016. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
7. **Collins A. J., B. Kasiske, C. Herzog, B. Chavers, R. Foley, D. Gilbertson, R. Grimm, J. Liu, T. Louis, W. Manning, A. Matas, M. McBean, A. Murray, W. St. Peter, J. Xue, Q. Fan, H. Guo, S. Li, S. Li, T. Roberts, J. Snyder, C. Solid, C. Wang, E. Weinhandl, C. Arko, S. C. Chen, F. Dalleska, F. Daniels, S. Dunning, J. Ebben, E. Frazier, R. Johnson, D. Sheets, B. Forrest, D. Berrini, E. Constantini, S. Everson, P. Frederick, P. Eggers, L. Agodoa.** 2005. United States Renal Data System. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 45: A5-7, S1-280
8. **Conroy R. M., K. Pyörälä, A. P. Fitzgerald, S. Sans, A. Menotti, G. De Backer, D. De Bacquer, P. Ducimetière, P. Jousilahti, U. Keil I. Njolstad, R. G. Oganov, T. Thomsen, H. Tunstall-Pedoe, A. Tverdal, H. Wedel, P. Whincup, L. Wilhelmsen, I. M. Graham on behalf of the SCORE project group.** 2003. Estimation of ten-year Risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the Score Project. *European Heart Journal*. 24: 987-1003
9. **Coresh J., E. Selvin, L. A. Stevens, J. Manzi, J. W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, A. S. Levey.** 2007. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 298:2038-47
10. **Cressmann M. D., R. J. Heyka, E. P. Paganini, J. O'Neil, C. I. Skibinski, H. F. Hoff.** 1992. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation*. 86: 475-82
11. **Davidson M. H.** 2003. Ezetimibe: a novel option for lowering cholesterol. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 1(1):11-21

12. **Deighan C. J., M. J. Caslake, M. McConnell, J. M. Boulton-Jones, C. J. Packard.** 2000. Atherogenic lipoprotein phenotype in end-stage renal failure: origin and extent of small dense low-density lipoprotein formation. *Am J Kidney Dis.* 35: 852-62

13. **Eckardt K.-U., J. Coresh, O. Devuyst, R. J. Johnson, A. Köttgen, A. S. Levey, A. Levin.** 2013. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet.* 382: 158-69

14. **Farnier M., M. Averna, L. Missault, H. Vaverkova, M. Viigimaa, R. Massaad, K. Vandormael, A. O. Johnson-Levonas, P. Brudi.** 2009. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy- The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract.* 63(4): 547-59

15. **Faul C., A.P. Amaral, B. Oskoueï, M.-C. Hu, A. Sloan, T. Isakova, O. M. Gutiérrez, R. Aguillon-Prada, J. Lincoln, J. M. Hare, P. Mundel, A. Morales, J. Scialla, M. Fischer, E. Z. Soliman, J. Chen, A. S. Go, S. E. Rosas, L. Nessel, R. R. Townsend, H. I. Feldman, M. St. John Sutton, A. Ojo, C. Gadegbeku, G. S. Di Marco, S. Reuter, D. Kentrup, K. Tiemann, M. Brand, J. A. Hill, O. W. Moe, M. Kuro-o, J. W. Kusek, M. G. Keane, M. Wolf.** 2011. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 121(11): 4393-408

16. **Fellström B. C., A. G. Jardine, R. E. Schmieder, H. Holdaas, K. Bannister, J. Beutler, D.-W. Chae, A. Chevaile, S. M. Cobbe, C. Grönhagen-Riska, J. J. De Lima, R. Lins, G. Mayer, A. W. McMahon, H.-H. Parving, G. Remuzzi, O. Samuelsson, S. Sonkodi, G. Süleymanlar, D. Tsakiris, V. Tesar, V. Todorov, A. Wiecek, R. P. Wüthrich, M. Gottlow, E. Johnsson, F. Zannad for the AURORA Study Group.** 2009. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med.* 360: 1395-407

17. **Fleischmann E., N. Teal, J. Dudley, W. May, J. D. Bower, A. K. Salahudeen.** 1999. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int.* 55(4): 1560-7

18. **Foley R. N., P. S. Parfrey, and M. J. Sarnak.** 1998. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* Vol. 32, No. 5 SUPPL. 3, 11.1998
19. **Forrester J. S., P. Libby.** 2007. The Inflammation Hypothesis and Its Potential Relevance to Statin Therapy. *Am J Cardiol.* 99(5):732-8
20. **Gansevoort R. T., R. Correa-Rotter, B. R. Hemmelgarn, T. H. Jafar, H. J. Lambers Heerspink, J. F. Mann, K. Matsushita, C. P. Wen.** 2013. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 382: 339-52
21. **Giugliano R. P., T. R. Pederson, J.-G. Park, G. M. De Ferrari, Z. A. Gaciong, R. Ceska, K. Toth, I. Gouni-Berthold, J. Lopez-Miranda, F. Schiele, F. March, B. R. Ott, E. Kanevsky, A. L. Pineda, R. Somaratne, S. M. Wasserman, A. C. Keech, P. S. Sever, M. S. Sabatine on behalf of the FOURIER Investigators.** 2017. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet.* 2017 Aug 25. pii: S0140-6736(17)32290-0. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0. [Epub ahead of print]
22. **Haris S., S. Singh, S. Chaudhary, M. Siddiqui, O. S. Biko, S. Singh, H. Hamsakutty, S. Khosla, R. Arora.** 2018. SGLT2 Inhibitors reduce major adverse cardiovascular events in type 2 diabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC.* Volume 71, Issue 11 Supplement, March 2018. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)32284-8.
23. **Hoenig M. R., B. E. Rolfe, J. H. Campbell.** 2006. Cholestanol: A serum marker to guide LDL cholesterol-lowering therapy. *Atherosclerosis.* 184:247-54
24. **Holdaas H., I. Holme, R. E. Schmieder, A. G. Jardine, F. Zannad, G. E. Norby, B. C. Fellström on behalf of the AURORA study group.** 2011. Rosuvastatin in Diabetic Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 22: 1335-41

25. **Holdaas H. and A. Jardine.** 2012. Do patients with CKD benefit from lipid-lowering therapy? *A. Nat. Rev. Nephrol.* 8: 684-5
26. **Igel-Korcagova A., P. Raab, K. A. Brensing, U. Pöge, H.-U. Klehr, M. Igel, K. von Bergmann, T. Sudhop.** 2003. Cholesterol metabolism in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *J Nephrol* 16: 850-4
27. **Jardine A. G., R. S. Gaston, B. C. Fellstrom and H. Holdaas.** 2011. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet.* 378(9800):1419-27
28. **Jha V., G. Garcia-Garcia, K. Iseki, Z. Li, S. Naicker, B. Plattner, R. Saran, A. Yee-Moon Wang, C.-W. Yang.** 2013. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 382: 260-72
29. **John S., A. V. Sorokin, P. D. Thompson.** 2007. Phytosterols and vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 18: 35-40
30. **Kastelein, J. J. P., F. Akdim, E. S. G. Stroes, A. H. Zwinderman, M. L. Bots, A. F. H. Stalenhoef, F. L. J. Visseren, E. J. G. Sijbrands, M. D. Trip, E. A. Stein, D. Gaudet, R. Duivenvoorden, E. P. Veltri, A. D. Marais, E. de Groot for the ENHANCE Investigators.** 2008. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 358: 1431-43
31. **Klahr S., A. S. Levey, G. J. Beck, A. W. Caggula, L. Hunsicker, J. W. Kusek, G. Striker for the Modification Of Diet In Renal Disease Study Group.** 1994. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877-84
32. **Koch M., B. Kutkuhn, B. Grabensee, E. Ritz.** 1997. Apolipoprotein A, fibrinogen, age and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2603-11

33. **Kölsch H., R. Heun, F. Jessen, J. Popp, F. Hentschel, W. Maier, D. Lütjohann.** 2010. Alterations of cholesterol precursor levels in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 1801(8): 945-50
34. **Levey A. S., J. Coresh, K. Bolton, B. Culleton, K. Schiro Harvey, T. Alp Ikizler, C. A. Johnson, A. Kausz, P. L. Kimmel, J. Kusek, A. Levin, K. L. Minaker, R. Nelson, H. Rennke, M. Steffes, B. Witten, R. J. Hogg, S. Furth, K. V. Lemley, R. J. Portman, G. Schwartz, J. Lau, E. Balk, R. D. Perrone, T. Karim, L. Rayan, I. Al-Massry, P. Chew, B. A. Astor, D. De Vine, G. Eknoyan, N. Levin, S. Burrows-Hudson, W. Keane, A. Kliger, D. Latos, D. Mapes, E. Oberley, K. Willis, G. Bailie, G. Becker, J. Burrowes, D. Churchill, A. Collins, W. Couser, D. DeZeeuw, A. Garber, T. Golper, F. Gotch, A. Gotto, J. W. Greer, R. Grimm, R. G. Hannah, J. Herrera Acosta, R. Hogg, L. Hunsicker, M. Klag, S. Klahr, C. Lewis, E. Lowrie, A. Matas, S. McCulloch, M. Michael, J. V. Nally, J. M. Newmann, A. Nissenson, K. Norris, W. Owen, T. G. Patel, G. Payne, R. A. Rivera-Mizzone, D. Smith, R. Star, T. Steinman, F. Valderrabano, J. Walls, J. P. Wauters, N. Wenger, J. Briggs for the National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group.** 2002. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* Vol. 39, No. 2 SUPPL. 1: S1-S266
35. **Levin. A., P. E. Stevens, R. W. Bilous, J. Coresh, A. L. M. de Francisco, P. E. De Jong, K. E. Griffith, B. R. Hemmelgarn, K. Iseki, E. J. Lamb, A. S. Levey, M. C. Riella, M. G. Shlipak, H. Wang, C. T. White, C. G. Winearls for Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group.** 2013. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 3: 1-150
36. **Lindner A., B. Charra, D. J. Sherrard, B. H. Scribner.** 1974. Accelerated Atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N engl J Med.* 290: 697-701
37. **März W., B. Genser, C. Drechsler, V. Krane, T. B. Grammer, E. Ritz, T. Stojakovic, H. Scharnagl, K. Winkler, I. Holme, H. Holdaas, C. Wanner for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators.** 2011. Atorvastatin and Low-

Density Lipoprotein Cholesterol in Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6: 1316-25

38. **Matthan N. R. and A. H. Lichtenstein.** 2004. Approaches to measuring cholesterol absorption in humans. *Atherosclerosis.* 174: 197-205
39. **Matthan N. R., M. Pencina, J. M. LaRocque, P. F. Jacques, R. B. D'Agostino, E. J. Schaefer, and A. H. Lichtenstein.** 2009. Alterations in Markers of Cholesterol Absorption and Synthesis Characterize Framingham Offspring Study Participants with Coronary Heart Disease. *J Lipid Res* 50(9): 1927-35
40. **McNamara D. J., N. O. Davidson, P. Samuel, E. H. Ahrens Jr.** 1980. Cholesterol absorption in man: effect of administration of clofibrate and/or cholestyramine. *J Lipid Res.* 21(8): 1058-64
41. **Miettinen, T. A., R. S. Tilvis and Y. A. Kesäniemi.** 1990. Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population. *Am J Epidemiol.* 131: 20-31.
42. **Miettinen T. A. , P. Puska, H. Gylling, H. Vanhanen, E. Vartiainen.** 1995. Reduction of Serum Cholesterol with Sitostanol-Ester Margarine in a Mildly Hypercholesterolemic Population. *N Engl J Med.* 333: 1308-12
43. **Miettinen, T. A., H. Gylling, T. Strandberg, and S. Sarna for the Finnish 4S Investigators.** 1998. Baseline serum cholestanol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. *BMJ.* 316: 1127-30
44. **Miettinen, T. A., T. E. Strandberg, and H. Gylling for the Finnish Investigators of the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** 2000. Noncholesterol Sterols and Cholesterol Lowering by Long-Term Simvastatin Treatment in Coronary Patients: Relation to Basal Serum Cholestanol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20: 1340-46

45. **Miettinen, T. A. and H. Gylling.** 2003. Synthesis and absorption markers of cholesterol in serum and lipoproteins during a large dose of statin treatment. *Eur J Clin. Invest.* 33(11): 976-82
46. **Moe S. M. and N. X. Chen.** 2004. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res.* 95(6): 560-7
47. **Muntner P., J. He, B. C. Astor, A. R. Folsom and J. Coresh.** 2005. Traditional and Nontraditional Risk Factors Predict Coronary Heart Disease in Chronic Kidney Disease: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol.* 16:529-38
48. **National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, National Cholesterol Education Program.** 2002. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 106: 3143-421
49. **Nussbaumer B., A. Glechner, A. Kaminski-Hartenthaler, P. Mahlknecht, G. Gartlehner.** 2016. Ezetimibe-statin combination therapy: efficacy and safety as compared with statin monotherapy- a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 113: 445-53
50. **Palmer S. C., J. C. Craig, S. D. Navaneethan, M. Tonelli, F. Pellegrini, G. F. M. Strippoli.** 2012. Benefits and Harms of Statin Therapy for Persons With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 157: 263-75
51. **Peterson A. S., L. G. Fong, S. G. Young.** 2008. PCSK9 function and physiology. *J Lipid Res.* 49(6): 1152-56
52. **Reinecke H., V. Brandenburg, P. Dominiak, J. Flöge, J. Galle, H. Geiger, B. Grabensee, F. de Haan, K. Heun, K. Ivens, A. Krian, J. Kroll, B. Kutkuhn, J. Mann, T. Philipp, T. Risler, B. E. Strauer, W. Thiel, G. Breithardt.** 2006. Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Niereninsuffizienz. *Clin Res Cardiol Suppl.* 1:103

53. **Robinson K., A. Gupta, V. Dennis, K. Arheart, D. Chaudhary, R. Green, P. Vigo, E. L. Mayer, J. Selhub, M. Kutner, D. W. Jacobsen.** 1996. Hyperhomocysteinemia Confers an Independent Increased Risk of Atherosclerosis in End-Stage Renal Disease and Is Closely Linked to Plasma Folate and Pyridoxine Concentrations. *Circulation*. 94: 2743-8
54. **Ronco C., M. Haapio, A. A. House, N. Anavekar, R. Bellomo.** 2008. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 52: 1527-39
55. **Ross R.** 1999. Atherosclerosis- An inflammatory disease. *N Engl J Med*. 340(2): 115-26
56. **Sabatine M.S., R. P. Giugliano, A. C. Keech, N. Honarpour, S. D. Wiviott, S. A. Murphy, J. F. Kuder, H. Wang, T. Liu, S. M. Wasserman, P. S. Sever, T. R. Pedersen.** 2017. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 376: 1713-22
57. **Sarnak M. J., A. S. Levey, A. C. Schoolwerth, J. Coresh, B. Culleton, L. L. Hamm, P. A. McCullough, B. L. Kasiske, E. Kelepouris, M. J. Klag, P. Parfrey, M. Pfeffer, L. Raij, D. J. Spinoso, P. W. Wilson.** 2003. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 108: 2154-69
58. **Sarwar R., C. Neuwirth, S. Walji, Y. Tan, R. P. Naoumova, M. Seed, G. R. Thompson.** 2008. Efficacy of ezetimibe and future role in the management of refractory hyperlipidaemia in high-risk patients. *Br J Cardiol*. 15: 205-9
59. **Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** 1994. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383-9

60. **Schiffrin E. L., M. L. Lipman, J. F. E. Mann.** 2007. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation*. 116: 85-97
61. **Sharp Collaborative Group.** 2010. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 160:785-94
62. **Sheperd J.** 2001. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Supplements*. 3 (Suppl E): E2-E5
63. **Silbernagel G., G. Fauler, B. Genser, C. Drechsler, V. Krane, H. Scharnagl, T. B. Grammer, I. Baumgartner, E. Ritz, C. Wanner, W. März.** 2015. Intestinal Cholesterol Absorption, Treatment With Atorvastatin, and Cardiovascular Risk in Hemodialysis Patients. *J AM Coll Cardiol* 65: 2291-8
64. **Stone N. J., J. G. Robinson, A. H. Lichtenstein, C. N. Bairey Merz, C. B. Blum, R. H. Eckel, A. C. Goldberg, D. Gordon, D. Levey, D. M. Lloyd-Jones, P. McBride, J. S. Schwartz, S. T. Shero, S. C. Smith Jr., K. Watson, P. W. F. Wilson.** 2014. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* Vol.63, No. 25, 2014
65. **Upadhyay A., A. Early, J. L. Lamont, S. Haynes, C. Wanner, E. M. Balk.** 2012. Lipid-Lowering Therapy in Persons With Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 157: 251-62
66. **Van Himbergen T. M., N. R. Matthan, N. A. Resteghini, S. Otokozawa, M. Ai, E. A. Stein, P. H. Jones, E. J. Schäfer.** 2009. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. *J Lipid Res*. 50: 730-9
67. **Vanholder R., D. Fouque, G. Glorieux, G. H. Heine, M. Kanbay, F. Mallamaci, Z. A. Massy, A. Ortiz, P. Rossignol, A. Wiecek, C. Zoccali, G. M. London for the**

European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group. 2016. Clinical management of the uraemic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 4: 360-73

68. **Vaziri N. D.** 2006. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 290: 262-72
69. **Vaziri N. D.** 2009. Causes of Dysregulation of Lipid Metabolism in Chronic Renal Failure. *Semin Dial.* 22(6): 644-51
70. **Vaziri N. D. and Norris K. C.** 2013. Reasons for the lack of salutary effects of cholesterol lowering interventions in ESRD populations. *Blood Purif.* 35 (1-3): 31-6
71. **Wanner C., V. Krane, W. März, M. Olschewski, J. F. E. Mann, G. Ruf and E. Ritz for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators.** 2005. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med.* 353: 238-48
72. **Weingärtner O., D. Lütjohann, M. Böhm, U. Laufs.** 2010. Relationship between cholesterol synthesis and intestinal absorption is associated with cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 210: 362-5
73. **Zinman B., C. Wanner, J. M. Lachin, D. Fitchett, E. Bluhmki, S. Hantel, M. Matthews, T. Devins, O. E. Johansen, H. J. Woerle, U. C. Broedl, S. E. Inzucchi for the EMPA-REG OUTCOME Investigators.** 2015. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 373:2117-2128

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. med. Kyrill-Sebastian Rogacev für die Bereitstellung des Themas sowie die Förderung meiner Dissertationsarbeit. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Er stand mir stets mit konstruktiver Kritik und Rat und Tat zur Seite.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den Teams der Dialyseabteilung der Klinik für Innere Medizin IV-Nieren und Hochdruckkrankheiten am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar, der Dialyse der SHG-Kliniken Völklingen Medizinische Klinik III, Nephrologie, der Dialyseeinrichtungen der Arbeitsgemeinschaft Hämodialyse Saar e.V. und der Dialyseabteilung des Medizinischen Versorgungszentrums Saarpfalz GmbH. Sie haben mich stets bei der Koordination und der Durchführung der Patientenuntersuchung unterstützt.

Ich möchte mich auch bei allen jenen bedanken, die mich in irgendeiner Weise bei dieser Arbeit unterstützt haben und hier nicht namentlich erwähnt wurden.

Ich danke insbesondere meinen Eltern Gudrun und Dr. Otmar Welzel, die mich immer unterstützt und gefördert haben.

Zuletzt danke ich meinem Mann Matthias Brengel für sein Verständnis und die aufmunternden Worte.

Vielen Dank

8 Publikationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Clinical Journal of the American Society of Nephrology publiziert:

K.S. Rogacev, T. Pinsdorf, O. Weingärtner, M. K. Gerhart, E. N. Welzel, K. van Bentum, J. Popp, A. Menzner, D. Fliser, D. Lütjohann, G. H. Heine. 2012. Cholesterol Synthesis, Cholesterol Absorption, and Mortality in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7: 943-8

Veröffentliche Abstracts:

Rogacev K., T. Pinsdorf, O. Weingärtner, M. Gerhart, E. N. Welzel, K. van Bentum, A. Menzner, D. Fliser, D. Lütjohann, G. Heine.

Erhöhte Mortalität bei Dialysepatienten mit geringer Cholesterinsynthese und hoher intestinaler Cholesterolabsorption- ein Schlüssel zum Verständnis diskrepanter Interventionsstudien?

117. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V., Wiesbaden 30.April- 03. Mai 2011. Abstracts. *Der Internist* 2011. 13. (Suppl.1): 1-173

9 Abkürzungsverzeichnis

<u>Abkürzung</u>	<u>Bezeichnung</u>
4D	Die Deutsche Diabetes und Dialyse Studie
4-S-Studie	The Scandinavian Simvastatin Survival Study
α	Alpha
ACC	American College of Cardiology
AER	Albumin excretion rate
AHA	American Heart Association
AURORA	A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events
BMI	Body Mass Index
CKD	Chronic kidney disease
CRP	C-reaktives Protein
et al.	et alii; und andere
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
EURECA-m	European Renal and Cardiovascular Medicine
e.V.	eingetragener Verein
FGF-23	Fibroblast growth factor 23
FOURIER	Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk
GC-FID	Gaschromatograph Flammenionisationsdetektor

Abkürzungsverzeichnis

GC-MS-SIM	Gaschromatograph-Massenspektrometrie- Selected Ion Monitoring
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GmbH	Gemeinschaft mit begrenzter Haftung
HD	Hämodialyse
HDL	High density lipoprotein
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A- Reduktase
IDL	Intermediate density lipoprotein
IMPROVE-IT	IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
KDIGO	Kidney disease Improving Global Outcomes
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low density lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein a
NaOH	Natriumhydroxid
NCEP	National Cholesterol Education Program
NKF	National Kidney Foundation
NPC1L1 Protein	Nieman-Pick C1-like protein 1
PCSK9-Inhibitoren	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitoren
RCT	Randomisierte kontrollierte Studien
SCORE	Systemic COronary Risk Estimation
SGLT-2-Inhibitoren	Sodium dependent glucose transporter-2- Inhibitoren

Abkürzungsverzeichnis

SHARP	The Study of Heart and Renal Protection
SPSS	Statistik und Analyse-Software der Firma IBM
TMSi	Trimethylsilyl
VLDL	Very low density lipoprotein

MAßE, EINHEITEN UND STATISTISCHE GRÖßEN:

°C	Grad Celsius
% vol/vol	Volumenprozent
g	Gramm
dl	Deziliter
h	Stunde
HR	Hazard Ratio
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
m	Meter
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
min	Minuten
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
µl	Mikroliter
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
N	Grundgesamtheit
P	Signifikanzniveau
Psi	Pound-force per square inch
RR _{dia}	diastolischer Blutdruck

Abkürzungsverzeichnis

r	Korrelationskoeffizient
RR_{mean}	mittlerer Blutdruck
RR_{sys}	systolischer Blutdruck

10 Anhang

10.1 Material

10.1.1 Reagenzien

- 5 α -Cholestan (Serva Feinbiochemika GmbH, Heidelberg)
- Epicoprostanol (Sigma-Aldrich Chemie GmbH München)
- Cyclohexan (Merck, KGaA, Darmstadt)
- NaOH (Merck, KGaA, Darmstadt)
- Äthanol (Merck, KGaA, Darmstadt)
- Phosphorsäure (50 % vol/vol) (Merck, KGaA Darmstadt)
- Trimethylsilyl- Reagenz:
- Pyridin (Merck, KGaA, Darmstadt)
- Hexamethylsilazane (Merck, KGaA, Darmstadt)
- Trimethylchlorosilane (Merck, KGaA, Darmstadt)
- n- Dekan (Merck, KGaA, Darmstadt)

10.1.2 Geräte

1. Gaschromatograph- Flammenionisationsdetektor aus Hewlett-Packard 6890 Serie II mit Gaschromatograph (Agilent Technologies, Böblingen, Germany)
 - Automatischer Sampler und Injector (Hewlett Pacard 7683)
 - vernetzte Methylsilicon DB-XLB 122-1232 FusedSilica-Kapillarsäule (30 m x 0,25 mm) (J&W, Folsom, USA)
2. Gaschromatograph-Massenselektives Detektorsystem (GC-MSD): HP 5890 Serie II Gaschromatograph mit einem 5971 Massenselektionsdetektor (Agilent Technologies, Böblingen, Germany)

Anhang

- ausgestattet mit einer DB-XLB 122-1232 Fused Silica Kapillarsäule (30 m x 0,25 mm) (J&W, Folsom, USA)

10.2 Fragebogen

Patient/Proband: _____

Geburtsdatum: __.__.19__

UKS: _____ AG Heimdialyse Saar Homburg: _____

MvZ Homburg: _____ Völklingen SHG Klinik: _____

AG Heimdialyse Saar VK: _____

Peritonealdialyse: _____ Hämodialyse: _____

Wann letzte Kalorienhaltige Mahlzeit? Vor __ Stunden

Kaffee in den letzten 3 Stunden: Ja: _____ Nein: _____

Nikotin in den letzten 3 Stunden: Ja: _____ Nein: _____

RR nach 5 Minuten liegen: sys _____ dia _____ links: _____ rechts: _____

Herzfrequenz: _____ SPM

Hüftumfang: _____ cm Körpergröße: _____ cm

Taillenumfang: ____ cm

Körpergewicht vor Dialyse: ____ kg

Körpergewicht nach Dialyse: ____ kg

Fragebogen Datum _____.____.2008

1. Hatten sie jemals Schmerzen oder Beschwerden in Ihrem Brustkorb?

____ Ja

____ Nein (*falls Nein, bitte Fragen 2-9 überspringen, weiter mit 10*)

2. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Bergangehen oder raschen Gehen?

____ Ja

____ Nein (*falls Nein weiter mit Frage 9*)

____ Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

3. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

____ Ja

____ Nein

4. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

____ Ich halte an oder laufe langsamer

____ Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 9*)

Bei Benutzung von Nitrospray: „Ich halte an oder laufe langsamer“ ankreuzen.

Anhang

5. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder diesen Beschwerden?
___ Es kommt zu einer Erleichterung
___ Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 9*)
6. Wie rasch?
___ Innerhalb von 10 Minuten
___ Nicht innerhalb von 10 Minuten (*weiter mit Frage 9*)
7. Zeigen Sie mir bitte, wo die Schmerzen oder die Beschwerden lokalisiert sind.
___ Sternum (oberes oder mittleres Drittel)
___ Sternum (unteres Drittel)
___ Linksseitige vordere Brustwand
___ Linker Arm
(*alle Angaben notieren*)
8. Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonstwo?
___ Ja (*notieren wo* _____)
___ Nein
9. Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über der Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über dreißig Minuten oder länger anhielt?
___ Ja
___ Nein
10. Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Beinen?
___ Ja
___ Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)
11. Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?
___ Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)
___ Nein

12. Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?

___ Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.

___ Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein (*weiter Frage 19*)

13. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Bergangehen oder raschen Gehen?

___ Ja

___ Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)

___ Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch

14. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

___ Ja

___ Nein

15. Ist dieser Schmerz jemals während des Gehens verschwunden?

___ Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)

___ Nein

16. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

___ Ich halte an oder laufe langsamer

___ Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 19*)

17. Wenn sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder diesen Beschwerden?

___ Es kommt zu einer Erleichterung

___ Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 19*)

18. Wie rasch?

___ Innerhalb von 10 Minuten

___ Nicht innerhalb von 10 Minuten

19. Bekommen Sie bei normaler körperlicher Anstrengung oder in Ruhe Luftnot?

☐ Nein

☐ Bei normalem Gehtempo nach frühestens 200 m

☐ Bei normalem Gehtempo innerhalb 200 m

☐ in Ruhe

20. Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt?

☐ Ja

☐ Nein

21. Hatten Sie jemals eine Bypass-Operation?

☐ Ja

☐ Nein

22. Hatten Sie jemals eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen mittels Herzkatheter?

☐ Ja

☐ Nein

23. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Störungen des Sprachzentrums oder Lähmungen der Gliedmaßen, die länger als 24 Stunden angehalten haben?

☐ Ja

☐ Nein

24. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Störungen des Sprachzentrums oder Lähmungen der Gliedmaßen, die kürzer als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust über weniger als 24 Stunden?

☐ Ja

☐ Nein

25. Sind Ihre Halsschlagadern operiert oder mittels Katheter aufgedehnt?

☐ Ja

☐ Nein

Anhang

26. Sind Ihre Becken – oder Beinschlagadern mittels Bypass operiert oder mittels Katheter aufgedehnt? Hierbei sind keine Operationen von „Kramfadern“ gemeint!

___ Ja

___ Nein

27. Haben Sie jemals geraucht?

___ Ja

___ Nein (*weiter mit Frage 32*)

28. Rauchen Sie aktuell?

___ Ja (*weiter mit Frage 30*)

___ Nein

29. Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht?

30. Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht?

31. Wie viele Päckchen haben Sie in diesen Jahren durchschnittlich täglich geraucht?

32. Hat Ihr Vater oder Ihre Mutter einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

___ Ja

___ Nein

33. Hat eines oder mehrere Ihrer Geschwister einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

___ Ja

___ Nein

Anhang

34. Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus bekannt?

- ☐ Ja
- ☐ Nein (*weiter mit Frage 37*)

35. Wie ist der Diabetes mellitus behandelt?

- ☐ Insulin
- ☐ blutzuckersenkende Tabletten
- ☐ Diät

36. Wieviel Urin bilden Sie täglich?

- ☐ Keinen Urin
- ☐ Weniger als 500 ml täglich
- ☐ Mehr als 500 ml täglich, aber keine komplett erhaltene Urinproduktion
- ☐ Mehr als 500 ml und komplett erhaltene Urinproduktion

